

THESIS

TÜBINGEN

1967^v

Aus der II. Medizinischen Abteilung (Infektion)
des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin,
Direktor: Chefarzt Professor Dr. med. F. O. Höring
und der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Über das Verhalten
der KREATINPHOSPHOKINASE
und
der FRUCTOSE-1,6-DIPHOSPHAT-ALDOLASE
im Serum bei internen Erkrankungen unter besonderer
Berücksichtigung einiger Infektionskrankheiten,
des Alkoholismus und anderer Intoxikationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemarie Lütje
aus Bad Ischl

1967

9004

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der II. Medizinischen Abteilung (Infektion)
des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin,
Direktor: Chefarzt Professor Dr. med. F. O. Höring
und der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Über das Verhalten
der KREATINPHOSPHOKINASE
und
der FRUCTOSE-1,6-DIPHOSPHAT-ALDOLASE
im Serum bei internen Erkrankungen unter besonderer
Berücksichtigung einiger Infektionskrankheiten,
des Alkoholismus und anderer Intoxikationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemarie Lütje
aus Bad Ischl

1967

Dekan: Prof. Dr. F. Lembeck

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. F. Frhr.v. Oldershausen
Prof. Dr. H. E. Bock

2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Hirschmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Bisherige Beobachtungen über Vorkommen und Veränderungen der CPK und FDA in der Klinik	3
a) Vorkommen und Nachweis der Kreatin-Phosphokinase	3
b) Veränderungen der CPK beim Herzinfarkt	6
c) Veränderungen der CPK bei Myopathien	7
d) Veränderungen der CPK bei Myokarditis	8
e) Vorkommen und Nachweis der Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase	9
f) Veränderungen der FDA bei Neoplasien	10
g) Veränderungen der FDA bei Lebererkrankungen	11
h) Veränderungen der FDA bei Muskelerkrankungen	12
i) Veränderungen der FDA beim Herzinfarkt	13
III. Bestimmungen der Kreatin-Phosphokinase und der Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase	13
a) Methodik	13
b) Reaktionsablauf bei der CPK-Bestimmung	14
c) Reaktionsablauf bei der FDA-Bestimmung	15
d) Praktische Durchführung der Fermentbestimmungen	16
e) Berechnung der Enzymeinheiten	17
f) Methodische Fehlermöglichkeiten	17
g) Normwerte	20

	<u>Seite</u>
IV. Ergebnisse der untersuchten Fermentaktivitäten bei ver- schiedenen Erkrankungen	22
a) Herzinfarkt	22
b) Infektionskrankheiten	34
1. Infektiöse Mononukleose	34
2. Toxoplasmose	36
3. Diphtherie - Staphylo- kokkensepsis	37
4. Meningitis	41
c) Verschiedene Erkrankungen der Leber unter besonderer Berück- sichtigung des Alkoholismus	47
1. Verschiedene, nicht durch Alkoholabusus bedingte Er- krankung der Leber	48
2. Alkoholschäden der Leber	49
3. Patienten mit Delirium tremens bei Alkoholschädi- gung der Leber bzw. Alkohol- hepatose	51
d) Hypokaliämie	58
e) Verschiedene Intoxikationen, insbesondere durch Arzneimittel	61
f) Myopathien	70
V. Besprechung der Ergebnisse	70
VI. Zusammenfassung	80
VII. Literaturverzeichnis	82

I. Einleitung

Die Enzympathologie spielt seit einigen Jahren eine wesentliche Rolle für die klinische Diagnostik vor allem im Bereich der inneren Medizin und der Kinderheilkunde. Während das vielfältige Auftreten der Enzyme im Organismus lange Zeit ausschließlich Gegenstand der biochemischen Forschung war, ist durch die Einführung des "optischen Tests" von WARBURG und CHRISTIAN im Jahre 1936 die Voraussetzung für breiter anwendbare Methoden geschaffen worden, die es erlauben, enzymatische Störungen in kranken Organen und im Serum zu erfassen (RICHTERICH 1958; BERGMAYER 1962 und HESS 1966).

Durch die Untersuchungen von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (1954) trat erstmals die Enzymdiagnostik für die Differentialdiagnose des Herzinfarkts in den Vordergrund. Diese Autoren beobachteten, daß kurze Zeit nach dem Eintreten eines Herzinfarktes die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Serum beträchtlich erhöhte Werte gegenüber der Norm zeigte. Ähnliches wurde bald darauf auch für die Lactatdehydrogenase (LDH) und in sehr viel geringerem Maße auch für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) nachgewiesen (NYDICK, WROBLEWSKI und LA DUE 1955). Das Schrifttum über Untersuchungen dieser und einer Reihe weiterer Fermente ist inzwischen fast unüberschaubar geworden.

Die wichtigste Feststellung war, daß die Mehrzahl der isolierten Enzyme nicht spezifisch für bestimmte Organe ist, sondern gemäß ihrer Stoffwechselfunktionen in verschiedensten Organen vorkommen kann. Für die klinische Diagnostik ergab sich daraus die Notwendigkeit, ganze "Enzymmuster" im Serum zu untersuchen, um möglichst genaue Anhaltspunkte über Lokalisation und Schwere der Erkrankung zu gewinnen. Verständlich und sehr wertvoll sind daher die Bestrebungen, möglichst

organspezifische Enzyme zu isolieren und der klinischen Untersuchung zugänglich zu machen.

Bei der Kreatin-Phosphokinase (CPK) scheint es sich um ein solches organspezifisches Enzym zu handeln. Sie ist als muskelspezifisches Enzym aufzufassen und kann nach Freisetzung die Muskulatur verlassen und in das Blut übertreten. So ist die CPK-Bestimmung im Serum bereits als gutes diagnostisches Kriterium für den akuten Herzinfarkt in vielen Kliniken eingeführt worden. Auch bei der Diagnose der Erb'schen progressiven Muskeldystrophie hat sich die CPK-Bestimmung als differentialdiagnostisches Hilfsmittel bewährt.

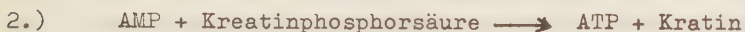
Bei den beiden genannten Erkrankungen zeigt auch die Fruktose-1,6-diphosphat-Aldolase (FDA) erheblich gesteigerte Aktivitäten im Serum. Dieses Ferment ist aber im Vergleich zur CPK weit unspezifischer, da es, wie noch aufgezeigt werden soll, bei einer Reihe anderer Erkrankungen, unter anderem in der Differentialdiagnose des Ikterus, Bedeutung erlangt hat.

In der vorliegenden Arbeit wird über das Verhalten der CPK als muskelspezifisches und der FDA als organunspezifisches Ferment bei einigen internen Erkrankungen berichtet. Es erhob sich nämlich die Frage, ob nicht auch andere akute Herz- und Skelettmuskelveränderungen eine Erhöhung der Fermente im Serum bewirken könnten, wie z.B. mit Myokarditis einhergehende Infektionskrankheiten oder toxisch bedingte Schädigungen der Skelettmuskulatur. Bevor jedoch über die eigenen Untersuchungen berichtet wird, soll zum besseren Verständnis zunächst auf Grund von Schrifttumsangaben auf das Vorkommen der CPK und FDA in einzelnen Organen und auf ihre Aktivität im Serum bei verschiedenen Erkrankungen eingegangen werden.

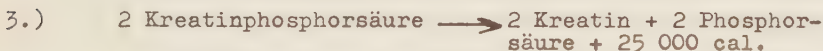
II. Bisherige Beobachtungen über Vorkommen und Veränderungen der CPK und FDA in der Klinik.

a) Vorkommen und Nachweis der Kreatin-Phosphokinase.

Die CPK wurde 1929 von LOHMANN entdeckt, und ihre kinetische Wirkung 1934 vom gleichen Autor erstmals beschrieben. Das Enzym katalysiert die Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure im Muskel in folgendem Reaktionsablauf:



Erst die Summierung der beiden Gleichungen ergibt den Zerfall von Kreatinphosphorsäure in Kreatin und Phosphorsäure:



ATP ist als "Co-Ferment" dazu nötig. Es ergibt sich also im intakten Muskel folgende Reihenfolge: Zerfall von ATP unter Energiefreisetzung (nach 1), was durch den Zerfall der Kreatinphosphorsäure rückgängig gemacht wird (nach 2). Die Resynthese der Kreatinphosphorsäure erfolgt (nach 3) teilweise aerob durch oxydative Prozesse (Verbrennung von Kohlenhydraten), teilweise anaerob durch die gewonnene Energie bei der Milchsäurebildung.

LEHMANN (1936) bestätigte die Umkehrbarkeit der oben genannten Reaktion, so daß sich zusammengefaßt als Reaktionsgleichung ergibt:



LEHMANN beobachtete, daß die Ablaufgeschwindigkeit in hohem

Maße vom pH-Wert und von der Mg^{++} -Konzentration des Reaktionsgemisches abhängig ist.

BANGA (1943) und später ASKONAS (1951) berichteten über eine partielle Reindarstellung der CPK. KUBY et al. (1954 a, b) gelangen mehrere Methoden zur vollständigen Isolierung des Enzyms aus Kaninchenmuskulatur. Die größte Reaktionsgeschwindigkeit wurde von diesen Autoren bei pH 9 für die Phosphorylierung und bei pH 7 für die Dephosphorylierung des Kreatins beobachtet.

ENNOR und ROSENBERG (1954) erkannten, daß für die Wirkung der CPK die Anwesenheit von SH-Gruppen und entweder Mg^{++} - oder Ca^{++} - Ionen notwendig sind. Über die Abhängigkeit der Viskosität, der Sedimentationskonstante und des UV-Absorptionsspektrum der CPK vom pH-Wert berichteten 1960 DA COSTA und FRIEDBERG.

Für die CPK-Aktivität, ausgedrückt als Menge Kreatin, das in der Zeiteinheit phosphoryliert wird, ermittelten COLOMBO et al. (1962) folgende Durchschnittswerte:

Organ	μM Kreatin/min pro g Eiweiß
Skelettmuskel:	
M. psoas	2383
M. rectus abd.	1673
Großhirnrinde	739
Kleinhirnrinde	601
Herzmuskel:	
rechte Kammer	517
linke Kammer	183
Zwerchfell	416
Großhirnmark	357
Kleinhirnmark	33
Glatte Muskulatur	12
Niere	1,5 - 2
Milz	0,7
Leber	0,7

Tabelle 1: Aktivität der Kreatin-Phosphokinase in Organen des Menschen. (Durchschnittswerte aus 3 verschiedenen Organen nach COLOMBO et al. 1962).

Quantitative Bestimmungen der CPK-Aktivitäten des Herz- und Skelettmuskels unter Vitamin-E-Mangel wurden von READ und NEHORAYAN (1959) an Kaninchen durchgeführt. Diese Versuche ergaben bei frühzeitigem Vitamin-E-Mangel ein Anwachsen der CPK-Aktivität im Skelettmuskel bei gleichzeitigem Abfall im Herzmuskel.

NARANAYASWAMI (1952) wies besonders auf das Vorkommen der CPK im Hirngewebe hin und stellte fest, daß ihre Aktivität durch ZNS-wirksame Drogen wie Coffein, Phenobarbital oder Morphin keine bemerkenswerte Änderung erfährt.

van der VEEN und WILLEBRANDS (1966) berichteten unlängst über eine elektrophoretische Methode der Auftrennung von 3 Isoenzymen der CPK, bei der Fraktion I mit dem Albumin wandert, Fraktion II in der Gegend des α_2 -Globulins erscheint und Fraktion III sich elektrophoretisch wie die γ -Globuline verhält. Bedeutsam ist, daß einzelne Organe gekennzeichnet sind durch ein bestimmtes Muster dieser Isoenzyme: Herzmuskelgewebe enthält Fraktion II und III und nur in geringer Menge Fraktion I, in der Skelettmuskulatur ist nur die Fraktion III und im Gehirngewebe fast ausschließlich die Fraktion I neben einer Spur Fraktion III nachweisbar.

In der Klinik ist die Isoenzymbestimmung der CPK im Serum noch nicht eingeführt, während die stärkeelektrophoretische Auftrennung der LDH in 5 Fraktionen bereits große differentialdiagnostische Bedeutung erlangt hat (VESELL und BEARN 1957, 1958; WIEME 1959).

Die Bestimmung der CPK-Aktivitäten im Blutserum wird im Schrifttum vor allem für den Herzinfarkt und für die Myopathien als klinisch bedeutungsvoll angegeben. Zur Feststellung der intrazellulären Lokalisation der CPK bestimmte KLEINE (1965) die Aktivität in der Cytoplasma-, Mitochondrien-,

Mikrosomen- und Kernfraktion aus Skelettmuskel, Herzmuskel und Stirnhirnrinde. Er fand die höchsten CPK-Aktivitäten im Skelettmuskel und dort zum überwiegenden Teil in der Cytoplasmafraktion.

b) Veränderungen der CPK beim Herzinfarkt.

Nach vorangegangenen Beobachtungen von EBASHI et al. (1959) fanden DREYFUS und SCHAPIRA (1960a) mit einer kolorimetrischen Methode als erste erhöhte CPK-Aktivitäten im Serum von Patienten mit akutem Herzinfarkt. Als besonders wertvoll erwies sich die Feststellung, daß man durch Bestimmung der CPK-Aktivität im Serum den Herzinfarkt noch früher diagnostizieren kann, als durch Untersuchung der Serumaktivitäten an GOT und LDH. Erhebliche Anstiege der CPK-Aktivitäten entdeckten COLOMBO, RICHTERICH und ROSSI (1962) etwa 6 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt. FORSTER und ESCHER (1961) sowie STICH und TSIRIMBAS (1962) sahen signifikante Erhöhungen bereits 2 - 4 Stunden nach Eintreten des Infarkts. Bei der GOT-Bestimmung zeigten sich erhöhte Aktivitäten im Durchschnitt 4 - 6 Stunden, bei der LDH-Bestimmung erst 24 - 36 Stunden nach dem Infarkt ereignis. Diese drei Serumenzyme erreichen somit nacheinander ihr Maximum und fallen auch in derselben Reihenfolge wieder zur Norm ab (STICH und TSIRIMBAS 1961).

In der Abgrenzung des Myokardinfarktes vom Lungeninfarkt zeigte sich vielfach die CPK der GOT überlegen, da letztere im Gegensatz zur CPK auch beim Lungeninfarkt erhöhte Werte aufweisen kann (DUBACH 1958). Schwieriger ist die Abgrenzung eines Herzinfarktes von dem Anfall einer Angina pectoris gravis acuta, bei dem auch geringe CPK-Erhöhungen beobachtet wurden. SCHNEIDER und HEISE (1963) stellten deshalb die CPK-Bestimmung für die Diagnose des Herzinfarktes sehr in Frage. Dagegen sah EVERS (1963) in der Bestimmung der CPK-Aktivitäten im Serum eine Möglichkeit zur Früherkennung des

sogenannten Schichtinfarkts. Gerade für jene Fälle, bei denen im EKG keine eindeutigen Infarktzeichen nachgewiesen werden können, scheint die CPK-Bestimmung von Bedeutung zu sein (AMELUNG und HORN 1956). Da die GOT- und LDH-Aktivitäten (WROBLEWSKI und LA DUE 1955 a, b,) vielfach auch bei kardialer Leberstauung im Serum ansteigen können, mußten bisher Leberaffektionen differentialdiagnostisch durch leberspezifischere Tests ausgeschlossen werden. Diese Verzögerung in der Erkennung eines Herzinfarkts kann durch Bestimmung der CPK-Aktivitäten, die bei Lebererkrankungen nicht erhöht sind, vermieden werden.

c) Veränderungen der CPK bei Myopathien.

Seit 1960 sind verschiedene Untersuchungen über das Verhalten der CPK bei Myopathien, insbesondere bei der Erb'schen progressiven Muskeldystrophie veröffentlicht worden (COLOMBO et al. 1962; FORSTER und ESCHER 1961; DREYFUS et al. 1960 b, c; RICHTERICH et al. 1960; OKINAHARA et al. 1961; KLEINE und CHLOND 1964 und AEBI 1962). Bei dieser Erkrankung hat die CPK-Bestimmung die Bedeutung der FDA-Bestimmung (SIBLEY und LEHNINGER 1949) bei weitem übertroffen. Die durchschnittliche Aktivitätserhöhung der Aldolase wird mit dem 5- bis 10-fachen, die CPK mit dem 50- bis 100-fachen des normalen Wertes angegeben. Auch bleibt die CPK über längere Zeit im Serum erhöht, während sich die FDA-Werte rasch normalisieren. COLOMBO et al. (1962), RICHTERICH et al. (1961) und ROTHHAUWE et al. (1965 a) fanden für die verschiedenen Erkrankungstypen verschieden hohe CPK-Werte, nämlich die höchsten bei dem der spinalen Muskeldystrophie ähnlichen Typ III (DUCHENNE), und niedrigere bei den Typen I (Facio-scapulo-humeraler Typ) und Typ II (Gliedmaßengürtel-Typ). WIESMANN et al. (1965) und ROTHHAUWE et al. (1965 b) berichten über die Erfassung von Heterozygoten der Duchenne - Muskeldystrophie durch Bestimmung der CPK-Aktivitäten unter lokalisierter Arbeitsbelastung.

Auch andere primäre Muskelerkrankungen bewirken erhöhte CPK- und FDA-Aktivitäten; z.B. die Polymyositis (COLOMBO et al. 1962 und OKINAHARA et al. 1961) und die Dermatomyositis (FORSTER und ESCHER, 1961; KORTING et al., 1962; GÖGGEL, 1962), bei denen stark schwankende, teils stark erhöhte Serumaktivitäten der CPK und FDA beobachtet wurden. Ergänzend fanden KORTING und Mitarbeiter (1961) im Cantharidenblasenserum der Haut von Kranken mit Dermatomyositis erhöhte CPK-Werte gegenüber der Haut von gesunden Probanden. Im Gegensatz zu DREYFUS und SCHAPIRA (1960 a,b,) beschrieben FORSTER und ESCHER (1961) auch in einzelnen Fällen von Muskelatrophien neurogenen Ursprungs mäßig erhöhte CPK-Aktivitäten im Serum.

Von klinischer Bedeutung ist die empfindliche Reaktion der CPK auf körperliche Belastung, bei denen ein geringer Anstieg des Enzyms im Serum erfolgen kann (SCHNEIDER und HEISE 1963). Diese Tatsache sollte gerade bei den ambulanten Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Entsprechend wurden auch bei Muskeltraumen, Myonekrosen und Myoglobininurie erhöhte Werte gemessen (SCHNEIDER und HEISE 1963).

d) Veränderungen der CPK bei Myokarditis.

Vereinzelt wurden erhöhte CPK-Aktivitäten auch bei entzündlichen Herzmuskelveränderungen unterschiedlicher Genese beobachtet (EVERS 1963). Dabei handelt es sich vor allem um rheumatische und virusbedingte Myokarditiden. So berichtete ROSSI (1960) über einen Anstieg der CPK-Aktivitäten bei Myokarditis nach Coxsackie-Virusinfektion. SCHNEIDER und HEISE (1963) führten bei einer größeren Anzahl von Patienten, bei denen keine der oben genannten Erkrankungen vorlagen, Untersuchungen der CPK durch und stellten in verschiedenen Fällen (Anämie, Schüttelfrost, Durchblutungsstörungen, Thrombosen u.s.w.) geringe Aktivitätserhöhungen fest, auf die hier im einzelnen nicht eingegangen werden soll.

e) Vorkommen und Nachweis der Fructose-1,6-diphosphataldolase.

Die FDA spielt bei der Glykogenolyse eine wichtige Rolle, indem sie die Aufspaltung von Fructose-1,6-diphosphat in die beiden Triosephosphate Dioxyacetonphosphat (DAP) und Glycerinaldehydphosphat (GAP) katalysiert. Die Reaktion ist nach LANG (1957) umkehrbar.



MEYERHOF und LOHMANN (1934 a,) entdeckten das Ferment Zymohexase (= FDP-Aldolase) und isolierten die Reaktionsprodukte (1934 b). Als relative Fermentmenge für gleiche Verdünnungen (Muskel = 100) verschiedener Gewebe geben MEYERHOF und LOHMANN (1934 b) folgende Werte an: Skelettmuskel = 100; Herz = 4; Gehirn = 1,6; Blutkörperchen = 0,25; Milz = 1,3; Leber und Niere unter 1.

SIBLEY und LEHNINGER (1949) arbeiteten eine sehr exakte Methode zur Bestimmung der FDA in tierischen Geweben aus. Als Maß für die Aktivität wählten sie die kolorometrisch bestimmbare Menge Triosephosphat, die aus Fructose-1,6-diphosphat in einer bestimmten Zeit entstanden war. Für einige Gewebe von normalen Ratten stellten sie folgende durchschnittliche FDA-Aktivitäten fest:

Organ	enzymatisch gespaltenes mm ³ FDP pro g / Std. bei 38 °C.
Skelettmuskel	374
Gehirn	79
Herz	68
Leber	61
rotes Knochenmark	48
Nebenniere	43
Niere	38
Milz	24
Schilddrüse	24
Magen	19
Lunge	14
Uterus	11
Erythrozyten	5
Serum	0,3

Tabelle 2: Aktivität der Fructose-1,6-diphosphat - Aldolase in verschiedenen Organen von Ratten (nach SIBLEY und LEHNINGER 1949).

WARBURG und CHRISTIAN (1943 a) gelangen erstmals die Isolierung und die Kristallisation der FDA aus dem Muskel und der Nachweis derselben im Blutserum von Tumorratten (1943 b). Die Untersuchungen führten sie an Jensen-Sarkom-Ratten durch und stellten erheblich erhöhte Werte in Tumorseren fest. Als hauptsächliche Quelle für die Serumaldolase sahen sie dabei die Skelettmuskulatur an, nicht den Tumor selbst. Sie vermuteten, daß die glykolytischen Fermente der Tumoren ihren gemeinsamen Ursprung im Muskel haben, und daß auf diese Weise der Tumor die Rolle eines biologischen Parasiten einnimmt.

BRUNS (1954 a) beobachtete, daß die FDA differentialdiagnostisch bei Lebererkrankungen von Bedeutung ist. Als pH-Optimum für die Wirkung der Serumaldolase gibt er pH 7 - 8, als optimalen Puffer Collidin und als Temperatur-optimum 46 °C an (1954 b). Da die FDA nahezu ubiquitär im Körper vorhanden ist, kann ihr Nachweis im Serum nicht spezifisch für bestimmte Organerkrankungen sein. So wurden bisher bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen erhöhte FDA-Aktivitäten festgestellt, wobei Werte zwischen 3 und 8 Einheiten / ml nach BRUNS als normal gelten.

f) Veränderungen der FDA bei Neoplasien.

Ebenso wie WARBURG und CHRISTIAN (1943) fanden auch SIBLEY und LEHNINGER (1949) mit ihrer Methode erhöhte FDA-Aktivitäten im Serum von Tumorratten. Weitere Versuche an Ratten zeigten, daß die FDA im Serum nach Tumorimplantation innerhalb von 2 - 3 Stunden proportional der Tumorgroße anstieg und nach Exzision von Tumoren rasch in den Normbereich absank (SIBLEY et al. 1955).

Bei menschlichen Carcinomträgern stellten SIBLEY und LEHNINGER (1949) nur in 20 % der Fälle erhöhte Aktivitäten fest, während EISMANN (1956) bei 16 von 20 Krebspatienten

abnorm hohe Aldolase-Aktivitäten beobachtete. Dennoch hat sich die Aldolasebestimmung im Serum nicht in die klinische Carcinomdiagnostik eingeführt, da das Ferment bei Neoplasien des Menschen nicht regelmäßig ansteigt und sein etwaiger Anstieg nicht genügend spezifisch ist.

g) Veränderungen der FDA bei Lebererkrankungen.

BRUNS(1954 b) erkannte, daß unter bestimmten Voraussetzungen Leber und Erythrocyten als Herkunftsort der FDA anzusehen sind. Bei der Untersuchung von ikterischen Seren stellte er unterschiedlich hohe und deshalb differentialdiagnostisch bedeutsame Aktivitäten der FDA fest, die nachfolgend wiedergegeben werden:

Herkunft der Serumprobe	n	mm ³ FDP/Stunde/cm ³ Serum	
		Durchschnittswert	Bereich
Normale Versuchspersonen	21	5,4	3 - 8
Akute Hepatitis	56	36,0	25 - 108
Abheilende akute oder chronische Hepatitis	32	4,4	1 - 9
Lebercirrhose	14	7,6	3,1 - 13,3
Carcinom der Gallenwege mit Ikterus	9	8,7	2,2 - 14,7
Steinverschluß der Gallenwege mit Ikterus	12	7,7	3,3 - 15,9

Tabelle 3: Aktivität der Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase bei verschiedenen ikterischen Seren (nach BRUNS 1954b)

Ähnliche Werte ermittelten EISMANN (1956), dessen Durchschnittswerte bei Kranken mit Lebercirrhose und Verschluß-ikterus jedoch mit 10,1 bzw. 14,0 E/ml etwas höher liegen.

Auf die Überlegenheit der FDA-Bestimmung gegenüber parallel durchgeführten Serumlabilitätsproben wies neben EISMANN (1956)

auch KIKUCHI (1957) hin. Er führte Aldolasebestimmungen zur frühzeitigen Erfassung von toxisch bedingten Leberparenchymschäden nach Verabreichung von Chemotherapeutika bei Tuberkulose durch und stellte dabei fest, daß die Serumlabilitätsproben noch bei FDA-Werten von 13 E/ml negativ ausfielen.

Da die FDA auch im normalen Serum vorhanden ist und somit nur die relative Zunahme des Fermentes gemessen wird, werden wegen der Streuung der Werte in Normalseren geringe Schädigungen der Leber häufig nicht erkannt. LEUTHARDT und Mitarbeiter (1953) beschrieben eine weitere Aldolase, die 1-Phosphofructaldolase, welche die Spaltung des Fructose-1-phosphates in D-Glycerinaldehyd und Phosphodioxyaceton katalysiert. Dieses Enzym kommt im Gegensatz zur FDA im wesentlichen nur in der Leber vor und kann infolgedessen als weitgehend spezifischer Nachweis für den Untergang von Leberparenchymzellen dienen (Normalwerte im Serum unter 1 E/ml; bei Hepatitis Werte bis 20 E/ml.).

h) Veränderungen der FDA bei Muskelerkrankungen.

Nachdem WARBURG und CHRISTIAN (1943) erstmals auf den hohen FDA-Gehalt im Muskel hingewiesen hatten, berichteten SIBLEY und LEHNINGER (1949) als erste über FDA-Aktivitätserhöhungen im Serum bei Erb'scher progressiver Muskeldystrophie.

BRUNS (1954) bestätigte diese Befunde. Zur Abgrenzung der Erb'schen Muskeldystrophie gegen andere progredient verlaufende und mit Muskelschwund einhergehende Erkrankungen stellten u.a. SCHAPIRA et al. (1953 und 1954), JAKOB und NEUHAUS (1954) und BECKMANN (1956) weitere Untersuchungen an. Bei den Patienten mit progressiver Muskeldystrophie waren in 90 % der Fälle erhöhte FDA-Aktivitäten in Abhängigkeit von Progredienz und Ausdehnung des klinisch feststellbaren Muskelzerfalls nachzuweisen. Dagegen ergaben vergleichende

Untersuchungen bei verschiedenen anderen, insbesondere sekundären Muskelleiden ein normales Verhalten der Serumaldolase. Bisher konnte nicht geklärt werden, weshalb die FDA nur bei der Erb'schen Muskeldystrophie erhöhte Werte im Serum zeigt, da dasselbe auch bei anderen Muskeldystrophien zu erwarten wäre. BECKMANN (1956) wies auf die Möglichkeit einer vorliegenden kongenitalen Enzymopathie hin.

In Fällen von Dermatomyositis haben KORTING und Mitarbeiter (1962) stark pathologische Werte für die FDA (40,9 E/ml) neben Aktivitätserhöhungen der CPK, GOT und in geringerem Maße der GPT im Serum gefunden.

1) Veränderungen der FDA beim Herzinfarkt.

Ebenso wie die CPK, GOT und LDH steigt auch die FDA beim akuten Myokardinfarkt im Serum an (WROBLEWSKI und LA DUE 1955 a, b; HAUSS und LEPPELMANN 1957 und SIBLEY und FLEISCHER 1954). Die Aldolaseaktivitäten sind aber nicht so signifikant erhöht wie die der anderen genannten Fermente. Sie übersteigen nur selten das Dreifache des Normwertes.

Da nun auch bei Lungeninfarkt, hämorrhagischer Pankreatitis, Pneumonie und Alkoholpsychose erhöhte Aldolaseaktivitäten gefunden wurden (SIBLEY und FLEISCHER 1954), hat die FDA-Bestimmung für die Differentialdiagnose des Herzinfarkts keine besondere Bedeutung erlangt.

III. Bestimmung der Kreatin-Phosphokinase und der Fructose-1,6-diphosphataldolase.

a) Methodik.

Bei den Untersuchungen im Serum mißt man nicht die Konzentration der Fermente, sondern ihre Aktivität. Ausdruck der Aktivität ist die Geschwindigkeit des Substratumsatzes pro

Zeiteinheit, die linear abhängig von der Enzymmenge ist (SIBLEY und LEHNINGER 1949).

Zu den vorliegenden Aktivitätsbestimmungen der CPK und FDA wurden die Bestimmungsansätze der Firma C.F. Boehringer & Söhne, Mannheim, verwendet. Diese bedienen sich des "optischen Tests" von WARBURG und CHRISTIAN (1936), der auf der Lichtabsorption eines der an der Reaktion teilnehmenden Co-Enzyme oder Substrate beruht. Am häufigsten wird die Absorption der reduzierten DPN oder TPN gemessen, die ihr Maximum bei der Wellenlänge 340 m μ hat. Für die Messungen im UV-Photometer werden Filter von 340 m μ (Extinktionskoeffizient für DPN-H und TPN-H $E = 6,22 \cdot 10^6 \text{ cm}^3/\text{Mol}$) oder von 366 m μ ($E = 3,3 \cdot 10^6 \text{ cm}^3/\text{Mol}$) verwendet, da DPN und TPN im Wellenbereich von 300 bis 400 m μ nicht absorbieren. So können die DPN- und TPN-abhängigen Dehydrogenasenreaktionen durch Zunahme (Bildung von DPN-H oder TPN-H) oder Abnahme (Bildung von DPN oder TPN) der Extinktion bei 340 bzw. 366 m μ photometrisch verfolgt werden.

Bei der CPK- und FDA-Bestimmung wird die Absorption des reduzierten DPN benutzt. Der DPN-H Verbrauch stellt die Meßgröße dar, da er der Menge der gebildeten Reaktionsprodukte proportional ist.

b) Reaktionsablauf bei der CPK-Bestimmung.

Die Bestimmungsmethode mit der Boehringer - Testkombination stützt sich auf den von TANZER und GILVARG (1959) entwickelten dreistufigen optischen Test, bei dem die Pyruvatkinase und die Lactatdehydrogenase noch als Hilfsenzyme erforderlich sind. Der Reaktionsablauf soll im Prinzip dargelegt werden:

Das Enzym CPK katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Die Aktivität der CPK mißt man bei der von links nach rechts ablaufenden Reaktion mit Kreatin als Substrat durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden ADP. Dieses wird durch Phosphoenolpyruvat (PEP) weiterphosphoryliert.



Die entstandene, der vorliegenden ADP-Konzentration äquivalente Pyruvatmenge wird enzymatisch in der durch die Lactatdehydrogenase katalysierten Reaktion bestimmt.



Dabei geht eine dem gebildeten Kreatinphosphat äquimolekulare Menge DPN-H in DPN über. Die damit verbundene Extinktionsabnahme bei 340 bzw. 366 m μ pro Zeiteinheit ist also ein direktes Maß für die CPK-Aktivität.

c) Reaktionsablauf bei der FDA-Bestimmung.

Zur Aldolase-Aktivitätsbestimmung wurde nicht der häufig durchgeführte Farbttest nach SIBLEY und LEHNINGER (1949) und BRUNS (1954) angewendet, sondern der mit der Triosephosphatdehydrogenase gekoppelte Test nach LEUTHARDT und WOLF (1951) und BEISENHERZ et al. (1953), bei dem der DPN-H-Verbrauch wiederum Meßgröße ist. Das Enzym FDA katalysiert die Reaktion



Zur Bestimmung der Enzymaktivität werden die pro Zeiteinheit aus dem Fructosediphosphat entstandenen Triosephosphate ermittelt. Durch die Glycerophosphatdehydrogenase wird Dioxyacetonphosphat mit DPN-H hydriert.



Die Gesamtreaktion lautet also



Der DPN-H-Verbrauch ist proportional der gespaltenen Menge FDP und dient als Meßgröße.

d) Praktische Durchführung der Fermentbestimmungen.

Die Testkombinationen von Boehringer enthalten bereits alle notwendigen Reagenzien, so daß die Durchführung der Fermentbestimmungen keine Schwierigkeiten bereitete. Die Blutentnahme bei den zu untersuchenden Patienten erfolgte morgens nüchtern; 1/2 bis spätestens 1 1/2 Stunde danach wurde durch Zentrifugieren das Serum gewonnen. Die Fermentmessungen wurden 2 bis höchstens 7 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt. Mit dem Ansatz der Reaktionsgemische wurde genau nach den jeder Testkombination beiliegenden Vorschriften vorgegangen, so daß sich eine ausführliche Beschreibung erübrigt.

Bei der CPK-Bestimmung wurde zur Ausschaltung der alkalischen Serumphosphatase, der ATP-ase und der Myokinase, die Einfluß auf die Substrate der Hilfsreaktionen haben können (COLOMBO et al. 1962; FORSTER und ESCHER 1961), jeweils ein zweiter Ansatz ohne Kreatin als Leerwert eingesetzt, und die Extinktion gegen den bei der zweiten Ablesung wieder nachgestellten Leerwert gemessen.

Die photometrischen Messungen erfolgten mit einem Filter, das die Quecksilberlinie 366 m μ isoliert. Die Lösungen wurden in 10 mm Küvetten in den Strahlengang des Photometers eingeschaltet, und die Extinktionen zweimal abgelesen, einmal zu Beginn des Reaktionsablaufes und das zweite Mal 10 Minuten beim CPK-Test bzw. 20 Minuten beim FDA-Test nach der ersten Ablesung. Die Reaktionstemperaturen betrugen beim CPK-Test 25 °C, beim FDA-Test 37 °C. Bei späteren FDA-Bestimmungen (1965 und 1966 an der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen) wurde nicht mehr die beschriebene Endpunktmethode angewandt, sondern eine kinetische Methode, bei der mit Hilfe

eines Schreibhebels die Extinktionsänderung über eine bestimmte Zeit mehrfach festgehalten wird. Die Verbindungslinie der aufgezeichneten Extinktionswerte bildet mit einer Waagerechten den Winkel α , dessen Tangens der Extinktionsdifferenz entspricht. Die Extinktionsdifferenz ging als Maß für den Verbrauch an DPN-H in die Berechnung der Enzymaktivitäten ein.

e) B e r e c h n u n g d e r E n z y m e i n h e i t e n .

In den vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Berechnung der CPK-Aktivitäten nach Internationalen Enzymeinheiten. Eine Internationale Enzymeinheit ist diejenige Enzymmenge, die bei 25 °Celsius in 1 Minute 1 μ Mol Substrat umsetzt (International Union of Biochemistry 1961).

Dabei waren bei Verwendung des 366 μ -Filters laut Testvorschrift die gemessenen Extinktionsdifferenzen mit dem Faktor 106 zu multiplizieren.

Die FDA-Aktivitäten werden fast überall im Schrifttum in Einheiten nach BRUNS (1954 b) angegeben. Bei der Endpunktmethode waren laut Testvorschrift die abgelesenen Extinktionsdifferenzen bei 366 μ mit dem Faktor 153 zu multiplizieren.

Da in Kliniken inzwischen die Angabe der Enzymaktivitäten in Internationalen Einheiten üblich geworden ist und bei den neueren Aldolasebestimmungen mit der kinetischen Methode die mittlere Extinktion bereits in Internationale Einheiten umgerechnet wurde, wurden nachträglich die in Einheiten nach BRUNS ermittelten Aldolaseaktivitäten ebenfalls in Internationale Enzymeinheiten umgerechnet, um vergleichbare Werte zu erhalten.

f) M e t h o d i s c h e F e h l e r m ö g l i c h k e i t e n .

Die Einführung der Boehringer-Testkombination, in der alle Reagenzien für den Reaktionsablauf zur Verfügung gestellt

werden, brachte eine wesentliche Erleichterung und Verbesserung der Enzymbestimmungen für die Klinik mit sich. Ungenauigkeiten bei der eigenen Herstellung der Reagenzien im Labor werden dadurch vermieden. Da für die Analysen auch sehr empfindliche Enzyme als Reagenzien benötigt werden, muß auf vorschriftsmäßige Aufbewahrung geachtet werden. Puffer-Substrat-Lösungen werden gerne von Mikroorganismen aufgesucht und sind dann nicht mehr zu verwenden. Auch Laboratoriumsdämpfe können die Reaktionsabläufe stören. Deshalb wurden sämtliche Lösungen in sorgfältig mit aqua dest. und aqua bidest. gespülten, verschließbaren Glasgefäßen im Kühlschrank aufbewahrt. Reagenzgläser und Pipetten wurden zum Gebrauch auf dieselbe Weise gereinigt und im Trockenschrank getrocknet. Die Küvetten wurden zusätzlich mit Alkohol und Äther ausgespült und nur trocken verwendet. In Lösung gebrachte Testsubstanzen wurden nicht länger als zwei bis drei Wochen aufgehoben.

Die zu messenden Serumenzyme erleiden leicht Aktivitätsverluste, wenn die Seren in unreinen Röhrchen oder zu lange Zeit aufbewahrt werden. Die Untersuchungen zeigten, daß die CPK in dieser Hinsicht empfindlicher zu sein scheint, als die FDA.

Aufbewahrung		Aktivität		
Zeit	Temperatur	CPK (I.E.)	FDA	(I.E.)
frisches Serum	ca. 4 °Cels.	5,6	3,4	6,4
24 Stunden	"	1,7	3,2	5,6
48 Stunden	"	0,8	2,7	4,8

Tabelle 4: Aktivitätsverlust der CPK bei Aufbewahrung des Serums.

COLOMBO et al. (1962) stellten für den CPK-Aktivitätsverlust bei längerer Aufbewahrung des Serums genauere Untersuchungen an und fanden, daß sowohl Aufbewahrungszeit, als auch Aufbewahrungstemperatur vor allem bei Seren mit niedrigeren Fermentaktivitäten von eminenter Bedeutung sind (vgl. Tabelle 5).

Aufbewahrung		Aktivität		Aktivitätsverlust	
Zeit	Temperatur	$\mu\text{Mol/min/1000ml}$	%	$\mu\text{Mol/min/1000ml}$	%
frisches Serum		113	100		
24 Std.	22 °Cels.	89	79	24	-21
24 Std.	4 °Cels.	101	86	12	-11
24 Std.	-10 °Cels.	108	89	5	- 5

Tabelle 5: Aktivitätsverlust der CPK bei Aufbewahrung des Serums (nach COLOMBO et al., 1962).

Hämolytische Vorgänge spielen für die CPK-Aktivitäten keine Rolle, da die Erythrozyten dieses Enzym nicht enthalten (DREYFUS et al., 1960). Bei der Bestimmung der FDA-Aktivitäten ist auf die Verwendung von hämolysefreien Seren zu achten, da der normale Fermentgehalt der Erythrozyten wesentlich höher liegt als der des Serums (SIBLEY und LEHNINGER 1949; BRUNS 1954b), nämlich etwa im Verhältnis 16:1.

Seren, die eine sichtbare Hämolyse zeigten, wurden deshalb für die FDA-Bestimmungen nicht verwendet.

Auf mögliche Fermentaktivitätserhöhungen infolge körperlicher Belastung wurde schon hingewiesen. Da es sich aber bei den untersuchten Personen ausschließlich um klinisch aufgenommene Patienten handelte, kann stärkere Muskelarbeit als Fehlerquelle wohl ausgeschlossen werden.

Genaueres Pipettieren und Einhalten der Meßzeiten und Meßtemperaturen spielen selbstverständlich für die Versuchsergebnisse eine entscheidende Rolle. Daher wurden anfangs alle Bestimmungen im Doppelansatz durchgeführt. Es ergaben sich jedoch nur geringfügige Abweichungen, so daß Einzelbestimmungen auszureichen schienen. Kleine Meßungenauigkeiten fanden gelegentlich in negativen Extinktionsdifferenzen beim CPK-Test ihren Ausdruck. Die normale CPK-Aktivität im Serum ist nämlich so gering (Extinktionsdifferenz bei 366 m μ $\Delta E = 0,005$), daß die Genauigkeit der Messungen auch durch die zu geringe Stabilität des Photometers begrenzt ist.

g) Normwerte.

Die Angaben über den Normbereich der Enzymaktivitäten im Serum sind sehr unterschiedlich; es seien einige Schriftumsbeispiele angeführt:

Als Durchschnittswert für die FDA im Serum werden von BRUNS (1954 b) 5,4 E/ml (= 1,62 I.E.), von EISMANN (1956) 5,6 E/ml (= 1,68 I.E.) und von HAUSS und LEPPELMANN (1957) 5,1 E/ml (= 1,53 I.E.) angegeben. Als Normbereich nennen alle diese Autoren Werte von 3 - 8 E/ml (= 0,9 - 2,4 I.E.).

Für die CPK-Aktivität werden stärker differierende Normwerte angegeben, die teils auf unterschiedlichen Versuchsdurchführungen, teils auf unterschiedlicher Zusammensetzung der untersuchten Normalpersonengruppen beruhen. Als Normbereich wurden in WROBLEWSKI-Einheiten (1 WROBLEWSKI-Einheit entspricht 0,482 I.E.) von FORSTER und ESCHER (1961) 0 bis 0,5 bis maximal 1 E/ml, von STICH und TSIRIMBAS (1961) 0,64 bis 3,28 E/ml, von EVERS (1963) 0 bis 1,3 E/ml und von GÖGGELE (1962) für bettlägerige Personen $1,22 \pm 0,82$ E/ml, für normal belastete Personen $2,29 \pm 0,71$ E/ml ermittelt. SCHNEIDER und HEISE (1963) geben sogar 5,6 E/ml als obere Normgrenze an, doch liegen bei diesen Autoren auch die

pathologischen Werte (u.a. für die Gruppe der Herzinfarkte) wesentlich höher als bei den übrigen Autoren, was offenbar auf labormethodische Unterschiede zurückzuführen ist.

GÖGGELE (1962) betont, daß bei seinen Messungen die Einwirkungen von alkalischer Phosphatase, ATP-ase und Myokinase noch nicht durch den Vergleich mit einem Leerwert ausgeschaltet wurden. COLOMBO et al., (1962) geben für verschiedene Normalpersonen-Gruppen verschiedene CPK-Normalwerte (in Internationalen Einheiten) an.

Personen	n	Aktivität in $\mu\text{Mol/min/1000 ml}$	
		$\bar{x} \pm 2 s$	Normalbereich
Blutspender: frisches Serum	18	$0,94 \pm 1,04$	- 0,1 bis 1,98
gefrorenes Serum	18	$0,56 \pm 0,73$	- 0,17 bis 1,29
Ambulante	248	$0,88 \pm 1,8$	- 0,64 bis 3,4
Nabelschnurblut	13	$6,4 \pm 4,96$	1,4 bis 11,4
Schwangere	29	$0,5 \pm 2,7$	- 2,2 bis 3,2
Spitalpopulation	16	$0,26 \pm 1,66$	- 1,4 bis 1,92

Tabelle 6: CPK-Normalwerte bei verschiedenen Normalpersonen-Gruppen (nach COLOMBO et al., 1962).

Auf die Festlegung von Normwerten für die CPK- und FDA-Aktivitäten im Serum aus eigenen Messungen muß im Rahmen dieser Arbeit verzichtet werden, da keine gesunden Normalpersonen, sondern eine Auswahl von Krankenhauspatienten untersucht wurden.

Um signifikant erhöhte Fermentaktivitäten bei einzelnen untersuchten Krankheitsgruppen zu erkennen, wurden die Mittelwerte für das akute Krankheitsstadium errechnet und in den betreffenden Kapiteln wiedergegeben. Mit diesen kön-

nen als gültige Normwerte für die CPK-Aktivität die von SCHNEIDER und LEHMANN (1966) neu an 100 normalen Versuchspersonen ermittelten Werte $\bar{x} = 0,261$ I.E., $s = 0,464$ I.E., obere Grenze des 2-s-Normbereiches = $1,189$ I.E. in Beziehung gesetzt werden. Für die gemessenen FDA-Aktivitäten können die in Internationale Enzymeinheiten umgerechneten Normwertangaben von BRUNS (1954 b) $\bar{x} = 1,62$ I.E., Normbereich = $0,9$ bis $2,5$ I.E. zum Vergleich dienen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden im Serum von insgesamt 252 Patienten 463 CPK-Bestimmungen und 279 FDA-Bestimmungen durchgeführt. Einen Überblick über die Verteilung sämtlicher gemessener Enzymaktivitäten gibt die folgende Abbildung (1). Die Darstellung zeigt eine extrem schiefe Verteilung der CPK-Aktivitäten, die fast einer Hyperbel mit der Funktion $y = \frac{1}{x^2}$ entspricht. Die Säulen in Abbildung (1) geben die Anzahl der Seren wieder, die nach Gruppen von jeweils $0,5$ I.E. geordnet wurden.

IV. Ergebnisse der untersuchten Fermentaktivitäten bei verschiedenen Erkrankungen.

a) H e r z i n f a r k t .

An die Spitze der eigenen Untersuchungsergebnisse seien die Fermentbestimmungen der CPK und FDA beim akuten Herzinfarkt gestellt. Die besondere Bedeutung der CPK in der Enzymdiagnostik des Herzinfarktes wurde einleitend schon erörtert. An einigen Beispielen sei dargelegt, daß sich die Beobachtungen mit denen anderer Autoren decken. Hier wie auch bei den folgenden Aufzeichnungen der Krankheitsbilder wurden die Transaminasen GOT und GPT sowie die LDH zum Vergleich herangezogen, soweit diese im Rahmen der klinischen Diagnostik bestimmt worden waren, um bessere Aufschlüsse

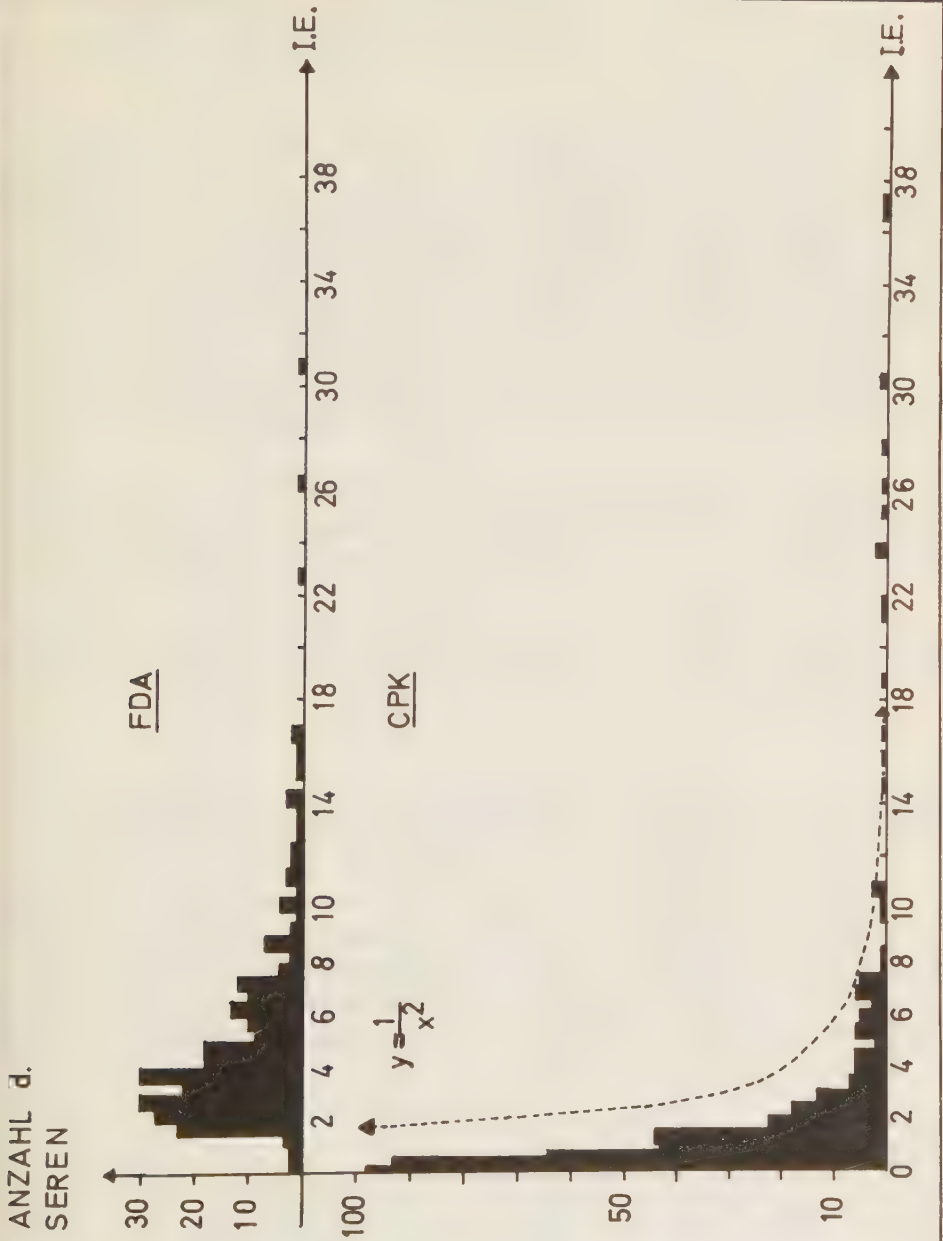


Abb. 1: Verteilung sämtlicher gemessener Serumaktivitäten der CPK und FDA bei 252 Patienten mit verschiedenen internen Erkrankungen.

über die mögliche Herkunft von CPK und FDA zu gewinnen. Als Enzymeinheiten wurden Internationale Einheiten gewählt (vgl. Tabelle 7).

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Fermentaktivitätserhöhungen nicht nur abhängig sind von der Ausdehnung des Infarktgebietes, sondern in sehr starkem Maße auch vom Zeitpunkt der Bestimmung nach Eintreten des Herzinfarktes, was auch SCHNEIDER und LEHMANN (1966) besonders betonen. Dies gilt am strengsten für die CPK, deren Aktivität im Serum nach Angaben der genannten Autoren ihr Maximum zwischen der 13. und 18. Stunde nach Infarkteintritt erreicht und meist schon am 4. Tag in den Normbereich zurückgekehrt ist.

Bei den vorliegenden Untersuchungen läßt sich der durchschnittliche Zeitpunkt der maximalen Fermenterhöhungen nicht auf einen so eng begrenzten Zeitraum festlegen, da die Fermentmessungen in den meisten Fällen nur etwa alle 24 Stunden erfolgten. Es wird jedoch deutlich, daß das Aktivitätsmaximum für die CPK im allgemeinen nach 12 Stunden noch nicht erreicht, nach 36 Stunden aber bereits überschritten ist.

Aus dem genannten Grunde ließen sich auch die geringen zeitlichen Unterschiede im Anstieg der einzelnen Fermente im Serum nicht genau erfassen, während der schnelle Ablauf der CPK im Gegensatz zu den allmählicher zurückgehenden Aktivitäten der FDA, GOT und LDH fast regelmäßig zu beobachten war. Die Mittelwerte für das akuteste, innerhalb der ersten 72 Stunden nach Eintreten des Infarktes erfaßte Stadium lagen für die CPK bei $6,14 \pm 1,18$ I.E. ($n = 26$), für die FDA bei $8,64 \pm 2,42$ I.E. ($n = 16$).

Diagnose (nach EKG-Befund)	Zeit nach In- farkteintritt	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
Frischer Vorderwandinfarkt. R. Ken. 61 J. (A.-Nr. 2129-64)	30 Stunden	2,2	5,8	180	19	---	Als Infarktfolge Rechts-schenkelblock. Leber o.B.
Herzhinterwandinfarkt. P. Hil. 57 J. (A.-Nr. 13-64)	72 Stunden	0,7	2,0	51	22	---	Leber 1 Qf unter dem Rippenbogen tastbar.
Frischer Herzinfarkt. P. Beut. 67 J. (Krb1.-Nr. 15.677)	4 Stunden 20 " 68 " 8. Tag	0,1 8,8 0,1 0,1	4,1 10,2 4,3 4,1	36 106 --- 6	8 14 --- 8	280 712 --- 338	Tachykardie. EKG-Befund: frischer transmuraler Vorderwandinfarkt. Leber o.B.
Schichtinfarkt im Septumbereich. J. Sah. 48 J. (Krb1.-Nr. 16.128)	2 Stunden 50 " 72 " 4. Tag Exitus.	--- 6,2 2,7	--- --- ---	660 960 1780	340 1600 1420	2650 4330 1070	Leber handbreit unter dem Rippenbogen tastbar. Autopsie: frischer Herzinfarkt. Chron. Stauung in allen Organen.
Vorderwandschichtinfarkt. W. Har. 42 J. (Krb1.-Nr. 16.962)	36 Stunden 42 " 66 " 5. Tag	0,3 1,6 0,6 0,4	3,7 14,5 11,3 7,3	220 190 105 85	230 250 140 130	258 224 156 188	Tachyarrhythmie. Leber 1 Qf unter dem Rippenbogen tastbar. Erhöhter Venendruck.
Herzhinterwandinfarkt. W. Fra. 45 J. (Krb1.-Nr. 17.304)	4 Stunden 24 " 48 " 72 " 6. Tag	1,3 9,3 3,1 0,8 0,3	--- 16,6 --- 15,4 ---	9 160 95 65 11	14 28 26 18 10	122 515 700 700 216	Interkurrent ansteigende Blutsenkungsgeschwindigkeit.
Großer Vorderwandinfarkt mit Reizdiv. P. Schr. 67 J. (Krb1.-Nr. 17.288)	15 Stunden 40 "	0,4 5,6 0,1	--- 10,2 ---	43 240 13	16 13 ---	242 810 440	Absolute Arrhythmie. Am 8. Tag Exitus an Herzruptur. Leber o.B.
Supraapikaler Vor-	48 Stunden	3,3	---	155	23	390	Zustand nach Hinterwand-

derwandinfarkt. R. Par. 63 J. (Krb1.-Nr. 17.325)	72 Stunden 7. Tag 16. "	0,6 --- 0,1 --- 0,1 ---	85 13 11	4 11 35	1720 258 230	inarkt. Leber o.B.
Reinfarkt bei al- tem Hinterwandinf. R. Au. 55 J. (Krb1.-Nr. 18.214)	8 Stunden	2,5 3,6	70	23	297	Nach 9 Stunden Exitus le- talis. Autopie: frische Herzmuskelnekrose im Rand- gebiet einer Infarktnarbe.
Antero-septaler Vorderwandinfarkt. R. Neu. 65 J. (Krb1.-Nr. 7415)	2 Stunden 5 " 22 " 46 " 7. Tag 9. Tag	1,1 --- 0,8 --- 5,9 --- 1,2 --- 1,8 5,3 0,5 6,9	15 37 108 50 64 18	14 18 18 27 28 26	144 181 940 1000 484 258	Leber 1 Qf unter dem Rippen- bogen tastbar. Systolisches Geräusch über der Aorta.
Hinterwand- und anteroseptaler Vorderwandinfarkt. H. Kot. 60 J. (Krb1.-Nr. 14.268)	2 Stunden 12 " 36 " 60 "	0,3 12,9 4,5 13,8 1,9 6,8 0,7 4,3	17 88 50 36	21 30 20 20	209 516 594 516	Lungenoedem mit beidseitigen Pleuraergüssen. Exitus letalis.
Alter Hinterwand- infarkt und ausge- dehnter Reinfarkt. B. Str. 62 J. 654) (Krb1.-Nr. 17.654)	18 Stunden vor 3 " nach Reinfarkt. 30 " 54 " 7. Tag	0,3 0-- 16,7 --- 1,6 --- 0,4 5,5 0,3 4,8	13 236 95 40 30	20 66 40 22 20	134 1230 1245 750 300	Ausgedehnter Reinfarkt der Hinterwand bei strengster Bettruhe. Leber sehr derb, 1 Qf unter dem Rippenbogen tastbar.
Frischer Hinterwand-2 infarkt. G. Schn. 74 J. (Krb1.-Nr. 17.748)	2 Stunden 24 " 48 " 72 " 96 "	--- --- 0,1 --- --- --- 2,2 --- 0,1 ---	12 120 75 35 9	6 16 25 16 14	175 493 810 432 485	Vermehrte Gefäßzeichnung der Lunge im Röntgenbild. Leber o.B.
Frischer Vorder- wandinfarkt. K.G. Abo. 69 J. (Krb1.-Nr. 17.822)	6 Stunden 30 " 54 " 78 " 5. Tag 10. Tag	0,1 --- 6,8 --- 4,4 --- 1,6 --- 0,7 --- 0,1 ---	13 90 90 165 18 25	8 20 24 16 17 22	169 640 750 234 585 288	Zeichen der Linksinsuffizienz.

Diagnose nach EKG-Befund	Zeit nach In- farkteintritt	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten.
Frischer Herzhin- terwandinfarkt mit Übergreifen auf das Kammerseptum. K. Ren. 74 J. (KrbI.-Nr. 1806)	12 Stunden 36 " 60 " 84 "	0,1 0,1 5,4 3,0	--- --- --- ---	35 15 82 46	17. 14 20 21	224 150 670 640	Leber derb; handbreit vergrößert. Lungenödem. Exitus letalis im akuten Linksversagen. Autopsie: frische Thrombose der rechten Koronararterie. Stauungsleber, -milz und -nieren.
Vorderwandschicht- infarkt. W. Krö. 50 J. (KrbI.-Nr. 18.098)	24 Stunden 48 " 8. Tag	0,1 2,1 0,1	--- 7,5 2,7	46 76 24	24 32 26	112 276 122	Labiler Hypertonus.
Rezidivierender Herzhinterwand- infarkt K. Wac. 77 J. (KrbI.-Nr. 11.832)	60 Stunden 5. Tag 7. " 21. " 32. " Exitus letalis.	7,3 2,6 2,8 0,8	--- --- --- ---	88 82 56 38	20 21 22 14	388 344 875 510	Autopsiebefund: ausgedehnte Infarzierung der Herzhinterwand und Herzspitze mit älteren und frischen Herzmuskelnekrosen.
Alter Hinterwand- infarkt. Schwere Anämie bei bluten- dem Magen-Ca. C. Ben. 64 J. (KrbI.-Nr. 11.451)	1. Krankenhaus- tag 2. " 3. " 5. " 7. " 9. " 12.	3,8 3,8 3,8 3,8 3,8 3,8 3,8	7,2 7,2 7,2 7,2 7,2 7,2 7,2	110 110 110 110 110 110 110	40 40 40 40 40 40 40	230 230 230 230 230 230 230	EKG: ausgeprägte Ischämiereak- tion über der Vorderwand. Höckeriger Lebertrand 1 Qf unter dem Rippenbogen tastbar. Autopsie: Keine frischen Infarkt zeichen. Lebermetastasen. Exitus durch Blutungsanämie.
Zustand nach wie- derholten Herzin- farkten. J. Kön. 62 J. (KrbI.-Nr. 11.190)	2 Stunden 26 " 3. Tag 6. " 7. " Exitus letalis.	2,2 2,8 3,1 --- ---	--- --- --- --- ---	22 42 98 430 ---	7 3 23 460 ---	209 318 541 1180 ---	EKG: keine Zeichen eines frischen Infarktes. EKG: frischer Vorderwandinfarkt. Zunehmende beidseitige Herzin- suffizienz mit Hepatomegalie.
Leichter Hinter-	12 Stunden	1,5	2,7	27	15	150	Seit 6 Wochen pektanginöse

wandinfarkt. F. Met. 52 J. (Krb1.-Nr. 15.479)	36 " 4. Tag	---	---	57 17	265	Beschwerden.
		0,1	1,2	16 14	175	
Frischer vorderer Septuminfarkt bei altem Hinterwandinfarkt. M. Eli. 74 J. (A.-Nr. 14752-63)	12 Stunden 36 " 4. Tag	3,9 7,4 0,9	6,2 13,3 12,4	75 --- 312	---	Temperaturen über 39 °C. Röntgenologisch multiple Lungeninfarkte. Leber 3 Qf unter dem Rippenbogen tastbar.
Frischer Hinterwandinfarkt. E. Ebe. 78. J. (A.-Nr. 14081-63)	36 Stunden 4. Tag 5. " 10. "	8,2 2,5 0,3	8,0 --- 2,6	137 --- 19	---	Absolute Arrhythmie, starke Ruhedyspnoe. Leber o.B. Kreislauf gut kompensiert. keine Beschwerden.
Frischer Hinterwandinfarkt. Zustand nach Vorderwandinfarkt. F. Wec. 59 J. (Krb1.-Nr. 12.330)	4 Stunden 24 " 72 " 5. Tag 6. " 8. "	0,6 10,7 7,3 6,0 2,0 1,6	--- --- --- --- --- ---	4 62 35 22 12 8	162 384 352 318 276 242	Heftige gürtelförmige Schmerzen. Leber 1 Qf unter dem Rippenbogen tastbar. Kurzdauernder Kollaps. Keine Beschwerden mehr.
Frischer Hinterwandinfarkt. R. Dür. 65 J. (Krb1.-Nr. 13.550)	10 Stunden 34 " 58 " 7. Tag	10,6 4,0 2,1 0,1	--- --- --- ---	55 105 25 19	330 498 448 225	Hypertonus seit Jahren. Leber o.B.
Frischer Vorderwandinfarkt. E. Hen. 49 J. (Krb1.-Nr. 20.700)	20 Stunden 44 " 68 " 6. Tag	15,0 1,9 1,8 0,1	--- --- --- ---	180 75 11 8	---	Tachyarrhythmia absoluta. Leber 1 Qf vergrößert tastbar. Wohlbefinden.
Frischer ausgedehnter Hinterwandinfarkt. L. Bra. 68 J. (Krb1.-Nr. 21.425)	5 Stunden 30 " 54 " "	0,8 1,2 4,1	--- 2,1 ---	24 21 22	356 370 370	Starke herzscherzen. Leber o.B. Weiterhin Schmerzen.

Tabelle 7: Verlaufsbeobachtungen über das Verhalten einiger Serumenzyme bei 26 Patienten mit frischem Myokardinfarkt.

Im folgenden sei noch von drei herzkranken Patienten berichtet, bei denen kein Infarktereignis vorgelegen hatte.

1.) A. Wal. 13 J. (KrbI.-Nr. 19.536)

Diagnose: Adams-Stokes'sche Anfälle.

Die Patientin hatte ein halbes Jahr vor ihrem Tode eine Angina durchgemacht, jedoch ohne die klinischen Zeichen einer begleitenden Myokarditis. Einen Monat später traten zum ersten Male Adams-Stokes'sche Anfälle auf, die beherrscht werden konnten.

3 Tage vor dem Tode kam es erneut zu Adams-Stokes'schen Anfällen mit Atemstillstand bis zu 2 Minuten. Bei der Klinikaufnahme war die Patientin leicht benommen und cyanotisch. Das EKG zeigte eine ausgeprägte Sinusbradykardie mit festgekoppelten, bigeminusartig blockierten supraventrikulären Extrasystolen; außerdem über dem linken Präkordium und über der Hinterwand T-Wellenüberhöhungen mit starker Verbreiterung der Basis der T-Wellen als Folge der starken Hypoxämie. Die Fermentaktivitäten im Serum betrugen:

Zeit	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH
1. Tag; ca 2 Stunden nach dem ersten Anfall	8,1	---	22	5	175
3. Tag; ca Stunden vor und 1/2 Stunde nach dem Anfall	7,5	8,4	22	8	175
	6,4	8,4	20	7	175

Die Patientin verstarb am 3. Tag in einem Anfall von Kammerflimmern nach dem vergeblichen Versuch, die Herztätigkeit durch Defibrillierung zu regulieren. Pathologisch-anatomisch (nur Herzsektion) war eine herdförmige Myokarditis im Bereich

des rechten Ventrikels ungeklärter Ätiologie nachzuweisen.

2.) I. Bae. 57 J. (KrbI.-Nr. 11.557)

Diagnose: Adams-Stokes'scher Anfall.

Der Patient, bei dem seit Jahren ein kombiniertes Mitralvitium bekannt war, wurde mit heftigen stenokardischen Beschwerden in die Klinik aufgenommen. Unmittelbar nach seiner Ankunft trat ein plötzlicher Atemstillstand mit tonisch-klonischen Krämpfen und hochgradiger Cyanose ein. Es handelte sich um einen Adams-Stokes'schen Anfall mit Asystolie. Nach einigen Minuten extrathorakaler Herzmassage setzte die Herzaktion wieder ein, und der Patient erlangte das Bewußtsein wieder.

Das EKG zeigte eine anfallsweise auftretende Vorhoftachykardie mit unregelmäßig abgeleiteten Kammeraktionen. Am nächsten Tag bestand eine absolute Kammerarrhythmie bei Vorhofflimmern und deutlichen Schädigungszeichen über der Vorderwand.

Im Blutserum waren ungewöhnlich hohe CPK- und LDH-Aktivitäten nachzuweisen:

Zeit nach dem Anfall	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH
30 Minuten	1,4	---	14	6	242
2 Tage	---	---	140	17	810
3 "	64,8	---	160	28	700
4 "	16,7	2,1	---	22	400
6 "	7,6	2,4	80	23	200
10 "	0,1	---	14	15	200
13 "	0,1	---	11	14	181

Der Patient klagte in den ersten Tagen über Gliederschmerzen, erholte sich aber rasch und verließ nach 16 Tagen bereits

zum ersten Mal wieder das Bett.

3.) H. Sie. 33 J. (Krb1.-Nr. 16.138)

Diagnose: Ventrikelseptumdefekt.

Bei diesem Patienten wurde wegen des Verdachtes auf einen Ventrikelseptumdefekt eine Angiokardiographie durchgeführt. Unmittelbar nach dem Entfernen des Katheters kam es zu paroxysmalen Tachykardien mit Frequenzen bis zu 160/min.. Das Angiogramm ließ ein deutliches intramurales Kontrastmitteldepot erkennen, welches erst nach 5 Stunden röntgenologisch nicht mehr nachzuweisen war. Nach diesem Vorfall waren die Serumaktivitäten einiger Fermente kurzfristig angestiegen:

Zeit nach Entfernen des Katheters	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH
30 Minuten	2,2	8,3	15	4	224
1 Tag	4,1	---	18	4	162
2 Tage	0,3	3,4	8	4	162

Der Fermentübertritt in das Serum scheint bei den beiden ersten Fällen durch die erhebliche Anoxie bedingt zu sein, durch die Herz- und möglicherweise auch Skelettmuskulatur geschädigt sein können. Im Gegensatz dazu war bei dem dritten Patienten die leichte Erhöhung der Fermentaktivitäten im Serum offenbar durch eine direkte Verletzung des Herzmuskels verursacht worden.

In diesem Zusammenhang sei noch auf zwei Patienten mit rupturierten Aneurysmen von Hirnarterien und massiver cerebraler Blutung eingegangen.

4.) W. Abr. 39 J. (A.-Nr. 3722-64)

Diagnose: Massive Subarachnoidalblutung.

Der Patient wurde tief bewußtlos in die Klinik eingeliefert. Die Lumbalpunktion ergab einen sanguinolenten Liquor; Das EKG bot keinen Anhalt für einen Herzinfarkt. Da die Atmung mehrere Minuten lang aussetzte und nicht wieder in Gang kam, wurde der indessen hochgradig cyanotische Patient drei Tage lang durch einen Pulmonaten künstlich beatmet, ohne jedoch das Bewußtsein wieder zu erlangen. Der Kreislauf wurde mit Arterenolinfusionen aufrechtzuerhalten versucht. Die Temperatur sank laufend bis auf schließlich 28,6 °C ab, und auch Puls und Blutdruck waren am 3. Tage nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Die Obduktion ergab eine massive Subarachnoidalblutung aus einem Aneurysma der Arteria communicans anterior cerebri.

Für die CPK und FDA wurden folgende Serumaktivitäten festgestellt:

Zeit nach Einsetzen der Bewußtlosigkeit	CPK	FDA
5 Stunden	7,2	6,3
24 "	8,1	7,4
48 "	3,3	3,2

5.) T. Kuc. 28 J. (Krb1.-Nr. 20.500)

Diagnose: Rupturiertes mykotisches Aneurysma im rechten Parietallappen. Endokarditis verrucosa mit Hirnembolie

Bei dem Patienten waren seit zwei Jahren Herzbeschwerden und eine ältere tuberkulöse Osteomyelitis bekannt. Einige Monate vor der Klinikaufnahme erkrankte er mehrfach an 3 bis 4 Wochen anhaltenden Fieberschüben, Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden. Vier Tage nach Beginn eines erneuten Fieberschubes wurde der Patient plötzlich bewußtlos und zeigte eine schlaffe Halbseitenlähmung; am 5. Tag mußte er wegen einer

Atemlähmung tracheotomiert und künstlich beatmet werden. Bei der Übernahme aus dem auswärtigen Krankenhaus in die Klinik am 7. Tag war der Patient tief bewußtlos und in einem Kreislaufkollaps. Es bestanden eine Totalparese, starre weite Pupillen bei normalen Sehnen- und Bauchdeckenreflexen. Mit Arterienolinfusionen und künstlicher Beatmung konnte er noch 5 Tage lang am Leben erhalten werden, ohne daß er jedoch das Bewußtsein wieder erlangte.

In dieser Zeit wurden folgende Fermentaktivitäten gemessen:

Datum	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH
24.5.66	7,1	---	46	50	371
25.5.66	3,0	---	31	18	416
26.5.66	1,0	2,3	22	19	592
27.5.66	---	---	23	19	640
29.5.66	Exitus letalis				

Bei der Autopsie fanden sich eine chronisch rezidivierende Aortenklappenendokarditis, die terminal ulceriert war, frische Thrombembolien im Bereich der Arteria carotis interna links und in beiden Arteriae cerebri mediae und posteriores. Außerdem ein bohnengroßes rupturiertes Aneurysma im Rindenbereich des rechten Parietallappens mit ausgedehnter Erweichung beider Großhirnhemisphären.

Anamnese und klinische Befunde lassen hier an Herzmuskelveränderungen oder an Veränderungen des Hirngewebes denken, die bei beiden Fällen die hohen Enzymaktivitäten verursacht haben könnten. Andererseits ist auch die Möglichkeit der sogenannten "Fermentdialyse" zu erörtern, zu der es auf Grund länger anhaltender Hypoxämie infolge gesteigerter Permeabilität der Zellmembranen kommen soll (ENGLHARDT-GÖLKE 1958 b). Nach dieser Theorie wäre auch die Skelettmuskulatur als Fermentquelle insbesondere der CPK, FDA und LDH denkbar.

IV b) I n f e k t i o n s k r a n k h e i t e n

1.) Infektiöse Mononukleose und einzelne andere infektiöse Erkrankungen.

Auf Grund der erhöhten CPK- und FDA-Aktivitäten beim Herzinfarkt lag es nahe festzustellen, ob solche auch bei entzündlichen Herzmuskelveränderungen zu beobachten sind, und ob infolgedessen die CPK-Bestimmung gegebenenfalls die Diagnose einer Myokarditis bei Infektionskrankheiten erlaubt. So wurde z.B. über einige Fälle von nachgewiesener rheumatischer Myokarditis berichtet (EVERS 1963), bei denen die CPK Werte von 9,11, und 13 WROBLEWSKI-Einheiten im Serum erreichte. In einem Fall von infektiöser Mononukleose mit einer CPK-Aktivität von 2,2 WR.E. wurde auf Grund dieses Wertes ohne eindeutig beweisenden EKG-Befund die Diagnose einer Myokarditis gestellt.

Insgesamt wurden an 16 Kranken mit serologisch gesicherter infektiöser Mononukleose die Serumaktivitäten von CPK und FDA bestimmt. In der folgenden Aufstellung (Tabelle 8) sind die Serumtransaminaseaktivitäten zum Vergleich mit herangezogen.

In 10 Fällen lagen die CPK-Aktivitäten im Serum unter 0,5 I.E., also sicher im Bereich der Norm. Inwieweit die vier zuletzt angeführten Fälle mit ihren Werten als pathologisch anzusehen sind, hängt von der Definition der oberen Normgrenze ab. Da die Patienten zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Erkrankung in die Klinik eingeliefert wurden, ließen sich die Bestimmungen nicht alle schon bei Krankheitsbeginn durchführen. Wie schon erwähnt ist aber die CPK-Aktivität vom Zeitpunkt der Bestimmung stark abhängig. Im allgemeinen steigt die CPK im Serum rasch an und fällt meist nach wenigen Tagen wieder ab. Es ist deshalb denkbar, daß noch in einigen anderen Fällen im Verlauf der Krankheit erhöhte Werte im

Patient	Krank- heitstag	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
J.Spa. 34 J.	12.	0	2,1	10	5	chr.Adnexitis.
A.Flo. 11 J.	8.	0	2,2	--	80	Hepatitis.
D.Kri. 13 J.	8.	0	2,8	9	14	---
G.Sch. 28 J.	10.	0	3,4	14	14	---
J.Men. 18 J.	14.	0,1	4,1	14	36	Hepatitis.
U.Con. 14 J.	6.	0,1	6,2	19	14	---
K.Ber. 20 J.	14.	0,2	8,3	123	71	Hepatitis.
C.Kal. 18 J.	15.	0,3	2,1	--	--	---
J.Lüh. 19 J.	13.	0,3	2,8	28	13	Hepatitis
W.Beh. 8 J.	6.	0,3	3,8	19	14	---
G.Jau. 30 J.	4.	0,6	0,9	--	--	---
D.Web. 22 J.	13.	0,6	5,8	140	86	Hepatitis.
R.Eic. 16 J.	20.	0,9	4,1	43	57	sept.Temperaturen.
M.Kor. 17 J.	6.	1,1	5,0	19	28	Ang.Plaut-Vincenti.
W.Stu. 7 J.	8.	1,6	2,8	9	5	---
	10.	0,3	2,8	--	--	
R.Rad. 16 J.	2.	3,0	2,8	18	9	morbilliformes
	10.	0,1	3,2	--	--	Exanthem.

Tabelle 8: Fermentaktivitäten bei 16 Patienten mit infektiöser Mononukleose.

Serum aufgetreten sein können. Die Elektrokardiogramme der beiden Patienten mit den CPK-Aktivitäten von 1,6 und 3,0 I.E. ließen keine Anzeichen für eine Myokarditis erkennen. Es wird jedoch in der Literatur (EVERS 1963) ein Fall mit einer CPK-Aktivität von 21 WR.E. = 10,5 I.E. beschrieben, bei dem der EKG-Befund keine myokarditischen Zeichen erkennen ließen, die histologische Untersuchung des Myokards aber kurz darauf das Bild einer z.T. nekrotisierenden Myokarditis unklarer Ätiologie mit einzelnen frischen Muskelzellnekrosen bot. Ob bei den genannten Patienten eine Myokarditis vorgelegen hat, kann somit nicht sicher entschieden werden. Es ließ sich keine Parallelität zwischen CPK-Aktivität und Schweregrad der

Erkrankung feststellen.

Die FDA zeigte gemäß ihrer Unspezifität beträchtlich schwankende Serumaktivitäten, die wohl wie die erhöhten Transaminaseaktivitäten z.T. durch eine begleitende "Hepatitis mononucleosa" bedingt waren. Es ließen sich aber auch normale Aldolase-Aktivitäten bei erhöhten Transaminasen nachweisen.

2.) Toxoplasmose.

In 10 Fällen von klinisch festgestellter und serologisch nachgewiesener Toxoplasmose waren keine erheblichen CPK-Anstiege im Serum zu beobachten. Der Durchschnittswert für die FDA lag bei 3,35 I.E. $\pm$ 0,14 I.E., also etwas oberhalb der Normgrenze.

Bei dem in Tabelle 9 an letzter Stelle angeführten Patienten verlief die Krankheit besonders schwer und mit exanthematischen Schüben; eine Myokardbeteiligung oder eine Myositis toxoplasmotica als Ursache des erhöhten CPK-Wertes ist nicht auszuschließen.

Patient	Diagnose	CPK	FDA	GOT	GPT
E.Bor. 17 J.	subakute Toxoplasm.	0	2,4	14	14
G.Ric. 33 J.	Toxoplasmose	0	3,2	10	14
J.Men. 18 J.	latente Toxoplasm. + infekt.Mononukl. + Hepatitis.	0	4,1	32	18
M.Jan. 13 J.	Toxoplasm. Zustand n.purul.Meningitis.	0,1	4,1	--	--
F.Maa. 42 J.	Toxoplasmose	0,1	3,9	14	9
P.Hen. 13 J.	Toxoplasmose	0,2	1,9	10	9
W.Som. 52 J.	latente Toxoplasm.	0,2	3,1	5	5
B.Sch. 55 J.	beginn. Toxoplasm.	0,3	3,6	19	14
E.Lie. 25 J.	Toxoplasmose	0,9	4,6	10	10
D.Lie. 26 J.	Toxoplasm.mit exanthem.Schüben	2,2	2,6	9	5

Tabelle 9: Fermentaktivitäten bei 10 Pat. mit Toxoplasmose.

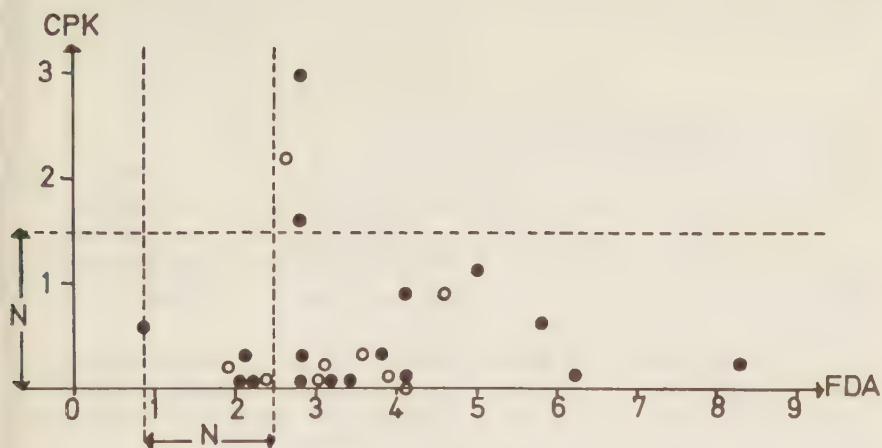


Abb. 2: Verteilung der CPK- und FDA-Aktivitäten im Serum bei einigen Fällen von infektiöser Mononukleose (●) und Toxoplasmose (○).

3.) Diphtherie - Staphylokokkensepsis.

1. J. Wol. 7 J. (A.-Nr. 13905-63)

Diagnose: Diphtherie, Typ mitis.

Bei diesem 7-jährigen, an Diphtherie (Typ mitis, toxinpositiv) erkrankten Knaben wurden sehr starke Erhöhungen der CPK-, FDA- und GOT-Aktivitäten im Serum festgestellt.

Folgende Übersicht vergleicht die Fermentaktivitäten miteinander und stellt sie dem klinischen Verlauf der Krankheit gegenüber. (Tabelle 10).

Tage	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1.-2.	---	---	---	---	Teigige Schwellung des Halses. <u>EKG</u> : Sinustachykardie; sonst normaler Erregungsablauf.
3.-4.	13,3	Ser. häm.	114	24	Puls 115/min.
6.	11,0	"	76	47	Diphtheriebakterien nachgew.
8.	5,4	8,6	---	---	Nachts Anfälle von Herzschmerzen. <u>EKG</u> : deutl. linksventrik. Erregungsrückbildungsstörungen.
10.	1,9	Ser. häm.	85	--	Patient greift sich häufig an die Brust.
13.	1,5	7,0	38	28	Allgemeinbefinden gebessert.
16.	0,1	8,0	24	28	<u>EKG</u> : weiterhin deutl. linksventrikuläre Störung der Erregungsrückbildung.
20.	0,6	6,2	24	19	Geringe Besserung gegenüber Vor-EKG. Veränderungen sind als Myokarditis zu deuten.
23.	1,0	6,9	---	--	Patient spielt; ist noch blaß und still.
27.	0,7	2,4	---	--	<u>EKG</u> : Diffuse Störung der Erregungsrückbildung. Sinustachykardie von 120/Min.

Tabelle 10: Fermentaktivitäten und klinischer Verlauf bei Diphtherie.

Aus der zeitlichen Gegenüberstellung ergibt sich für das Verhalten der CPK im Vergleich zum EKG, daß durch die Fermentbestimmung offenbar manchmal früher pathologische Veränderungen am Herzmuskel erfaßt werden können als durch das EKG. Auch ließen sich stark erhöhte CPK-Aktivitäten beobachten, ehe von dem Patienten lokale Beschwerden geäußert werden.

Der Vergleich der Fermentaktivitäten untereinander zeigte ein ähnliches Bild wie das beim Herzinfarkt beschriebene: Die Werte der GOT lagen wesentlich höher als die der GPT und niedriger als die der CPK. Die CPK erreichte als erstes Ferment wieder die Normgrenze im Serum. (Abb.3).

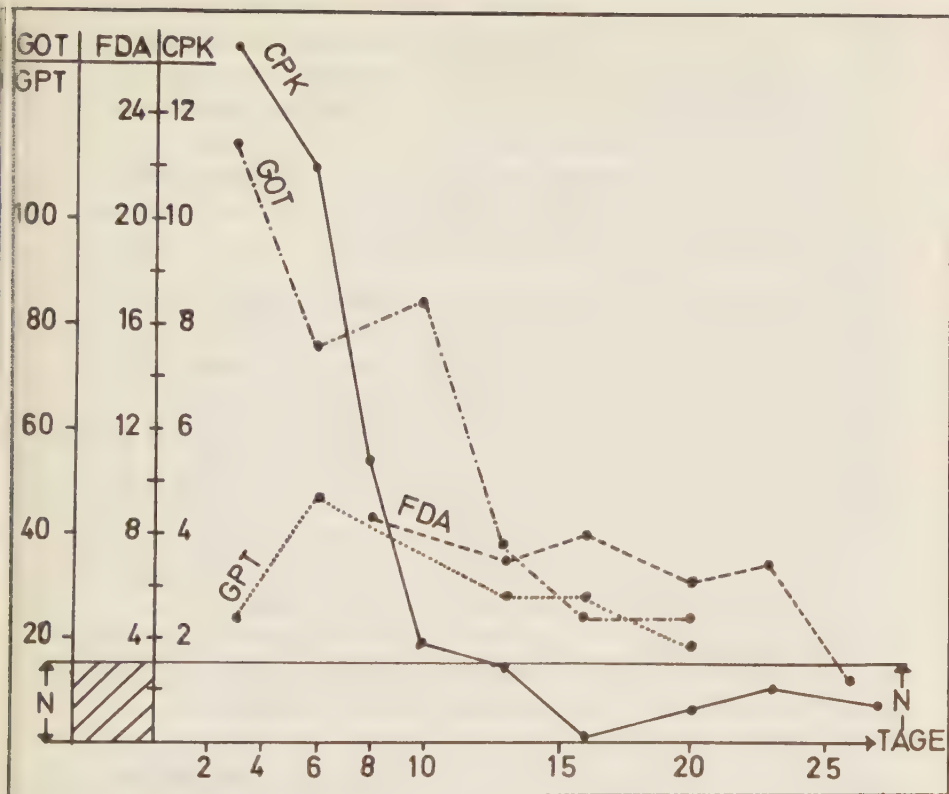


Abb. 3: Verhalten der untersuchten Enzymaktivitäten bei einem Fall von Diphtherie mit begleitender Myokarditis.

2. K. Lew. 24 J. (A.-Nr. 6139-64)

Diagnose: Staphylokokkensepsis mit Hydrops articulorum intermittens und Oberschenkelphlegmone.

Dieser Patient war einige Jahre lang Radrennfahrer gewesen und hatte während dieser Zeit häufig Doping-Injektionen erhalten, sowie einige Unfälle erlitten. Nachdem ihm der Hausarzt wegen einer Grippe eine Spritze in die Gesäßmuskulatur gegeben hatte, verspürte er einige Tage darauf starke

Schmerzen in beiden Gesäßhälften. Kurz darauf kam es über beiden Trochanteren zu etwa handtellergroßen Schwellungen mit Fluktuation, bei deren Incision sich eine seröse, sanguinolente Flüssigkeit entleerte. Bakterien konnten hierin nicht nachgewiesen werden. Die ständigen Temperaturen um 39,5 °C, die mit Tetracyclinen nicht zu beeinflussen waren, veranlassten schließlich die Verlegung von der chirurgischen Abteilung auf die Infektions-Abteilung.

Bei der Übernahme war der Patient benommen, zeigte Meningismus, hohes Fieber und im Liquor eine flüchtige leichte Pleocytose von 30/3 Zellen. Es gelang, aus der incidierten Oberschenkelphlegmone penicillinresistente, hämolysierende Staphylokokken anzuzüchten. Unter Tetracyclinbehandlung und symptomatischen Maßnahmen wurde der Patient sehr bald beschwerde- und fieberfrei. Nach 25 Tagen stellten sich jedoch flüchtige, sehr schmerzhaft Gelenk- und Muskelschwellungen, sowie gelenknahe urtikarielle Hautveränderungen ein. Für eine exogene Allergie bestand kein sicherer Anhalt; unter Antihistaminicagaben trat keine Besserung ein. Auch die Suche nach einem anderweitigen Focus blieb erfolglos. Da der schlechte Allgemeinzustand des Patienten über mehrere Monate anhielt, werden im folgenden die Ergebnisse der Fermentbestimmungen und der klinische Verlauf nur für einen begrenzten Zeitraum wiedergegeben. (Tabelle 11).

Da bei dem Patienten eine durch Blutkulturen gesicherte Staphylokokkensepsis vorlag, ist auch an eine Myokarditis zu denken, obwohl das EKG keinen Anhalt für einen Myokardschaden bot.

Es standen jedoch die Skelettmuskelveränderungen so sehr im Vordergrund, daß eine Myositis wohl für die hohen Fermentaktivitäten der CPK und FDA verantwortlich zu machen ist.

Zeit	CPK	FDA	GOT	GPT	Lokalbefund und klinische Besonderheiten
23.2.	---	---	---	---	Beginn des sept. Temperaturverlaufs, der Muskel- und Gelenkschmerzen.
26.2.	6,1	4,8	38	38	Teigige Schwellungen im Bereich der Gelenke und der gelenknahen Muskulatur. Urtik. Hautveränd.
27.2.	10,7	5,2	--	--	Anhaltende sept. Temperaturen.
2.3.	6,6.	6,8	--	--	Hautveränderungen gehen zurück.
5.3.	2,7	10,2	--	--	Rückgang der Schmerzen und der teigigen Schwellung. <u>EKG</u> : geringe Störung der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung.
9.3.	1,5	3,0	--	--	Ausbildung eines gashaltigen Glutealinfiltrates; Drainage.
11.3.	0,1	1,8	--	--	Erneut gashaltiges Infiltrat am linken Oberschenkel. Kulturversuch ergibt Staphylococcus aur. hämol.
16.3.	0,1	2,0	32	32	Temperaturen und Leukozytenzahl fast normalisiert.

Tabelle 11: Fermentaktivitäten und klinischer Verlauf bei Staphylokokkensepsis.

4.) Meningitis.

Bei einigen Fällen von Meningitis wurde das Verhalten der Fermente CPK und FDA im Serum und teilweise im Liquor cerebrospinalis untersucht. Da Art und Verlauf der einzelnen Erkrankungen so unterschiedlich waren, und da die Enzymaktivitäten starke Schwankungen aufwiesen, werden sie im folgenden kasuistisch erörtert.

1. J. Sto. 19 J. (A.-Nr. 17603-63)

Diagnose: Meningoencephalitis bei Mumpsinfektion.

Dieser Patient war an einer Mumpsmeningitis bei gleichzeitig

vorliegender Orchitis und Hepatitis erkrankt. Die Diagnose wurde durch die körperlichen Untersuchungsbefunde und die Laboratoriumsergebnisse gesichert. Die Fermentbestimmungen erbrachten am 3. Krankheitstag folgende Ergebnisse:

S e r u m				L i q u o r	
CPK	FDA	GOT	GPT	CPK	FDA
0,1	2,3	21	105	0	0,7

Der hohe Wert der GPT war durch die begleitende Hepatitis bedingt; trotzdem waren GOT und FDA im Serum nicht erhöht. Im Liquor findet sich normalerweise keine FDA (BRUNS, JAKOB und WEVERINCK 1956), auch wenn er auf Serumkonzentrationen angereichert wird; in diesem Falle wurde ein Wert von 2,3 BRUNS-Einheiten = 0,7 I.E. gemessen.

2. W. Her. 62 J. (A.-Nr. 2953-64)

Diagnose: Meningokokken-Meningitis.

Bei der Patientin fielen neben Meningismus vereinzelte, scharf umschriebene hämorrhagische Infiltrate an Hand- und Fußbrücken auf. Die Lumbalpunktion ergab einen eiweiß- und zellreichen Liquor mit 30 000/3 Zellen und einen erhöhten Liquordruck. Der Erregernachweis erbrachte Meningokokken im Liquor und im Rachensekret.

Das Verhalten der Enzyme wurde an mehreren Tagen geprüft:

Krankheits- tag	S e r u m				L i q u o r	
	CPK	FDA	GOT	GPT	CPK	FDA
3.	0,4	3,5	14	10	5,5	1,4
6.	0,1	3,7	--	--	0	1,3
9.	0,1	4,1	--	--	0	1,2

Sehr auffallend war hier der hohe Liquorwert der CPK von 5,5 I.E., der durch eine weitere Doppelbestimmung gesichert ist. Da der Mechanismus des Fermentübertritts in den Liquor nicht bekannt ist, läßt sich schwer eine Aussage über den möglichen Herkunftsort der Enzyme machen. Blut- und Liquor-Aldolase zeigten in ihrem Verlauf zeitliche Verschiebungen: Während die FDA im Liquor bereits absank, stieg sie im Serum weiter an.

3. M. Kie. 31 J. (A.-Nr. 4085-64)

Diagnose: Schwere Meningokokken-Meningitis mit Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom.

Die Patientin wurde im Koma und mit erheblichen meningitischen Reizerscheinungen in die Klinik eingeliefert, nachdem sie erst am Tage zuvor an starken Kopfschmerzen erkrankt war, und kurz danach heftiges Erbrechen und eine sehr schnelle Eintrübung des Sensoriums eingesetzt hatten.

Es bestanden außerdem multiple, scharf umschriebene Hautinfiltrate, eine beschleunigte Atmung und subfebrile Temperaturen. Die Lumbalpunktion ergab einen trüben, zellreichen Liquor mit erhöhtem Druck und im Liquordirektpräparat grampositive Diplokokken. Die Bestimmung der Fermentaktivitäten im Serum erbrachte ähnliche Werte wie im oben beschriebenen Falle. Im Liquor ließ sich ein noch höherer FDA-Gehalt, aber nicht die geringste CPK-Aktivität nachweisen.

Krankheits- tag	S e r u m				L i q u o r	
	CPK	FDA	GOT	GPT	CPK	FDA
2.	0,7	---	14	9	0	2,5
3.	0,7	3,9	---	---	0	1,2
4.	0,1	3,9	---	---	0	0,9
8.	---	---	5	14	0	0,9

4. W. Schü. 27 J. (A.-Nr. 3484-64)

Diagnose: Pneumokokken-Meningitis.

Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme im Koma, zeigte nur geringe Reaktion auf Schmerzreize, sehr starken Meningismus, unregelmäßige Atmung und Cyanose. Der Verdacht auf eine schwere purulente Meningitis wurde durch die Lumbalpunktion bestätigt. Kulturell wurden Pneumokokken angezüchtet.

Sehr bald traten zentrale Regulationsstörungen in den Vordergrund. Während Blutdruck und Temperaturen anstiegen, war die Pulsfrequenz rückläufig. Die Atmung setzte wiederholt aus, so daß Tracheotomie und kurzfristige Pulmonatbeatmung notwendig wurden. Neben der Behandlung mit hohen Antibiotikadosen wurde medikamentös und durch Unterkühlung eine vegetative Blockierung begonnen, wodurch der bedrohliche Zustand beherrscht werden konnte. Nach 5 Tagen wurde der Patient wieder ansprechbar und nahm Nahrung zu sich.

Mehrfach wurden die Aktivitäten der CPK und FDA im Serum und Liquor cerebrospinalis bestimmt mit nachstehenden Ergebnissen:

Krank- heits- tag	S e r u m					L i q u o r		
	CPK	FDA	GOT	GPT	Leuko- zyten	CPK	FDA	Zell- zahl.
1.	0,6	4,8	---	---	26 000	0	7,1	15360/3
2.	---	---	23	33	---	0	8,7	11500/3
3.	2,2	12,3	---	---	---	2,1	2,1	12000/3
4.	---	---	---	---	25 000	0	2,3	25000/3
5.	---	7,1	---	---	19 000	0	1,3	19000/3
8.	0,3	5,4	26	---	17 100	0	0,8	480/3
17.	0,1	2,8	18	54	9 600	-	---	155/3

Die Aldolase zeigte bei diesem Fall erstaunlich hohe Aktivitäten sowohl im Serum als auch im Liquor cerebrospinalis. Ein

geringerer, aber doch deutlicher Anstieg wurde auch hinsichtlich der CPK-Aktivitäten im Serum und Liquor beobachtet. Die gering erhöhte GPT-Aktivität im Serum wurde im Zusammenhang mit anderen pathologisch ausgefallenen Leberfunktionsproben als Ausdruck einer Leberparenchymschädigung gewertet.

Wie die hohen Aldolase-Aktivitäten im Liquor zu erklären sind, muß offen bleiben. Zu erwägen ist u.a. eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke. Es waren jedoch hohe Aldolase-Aktivitäten im Liquor oft vor einem Anstieg der Aldolase im Serum nachzuweisen vgl. Abb. 4).

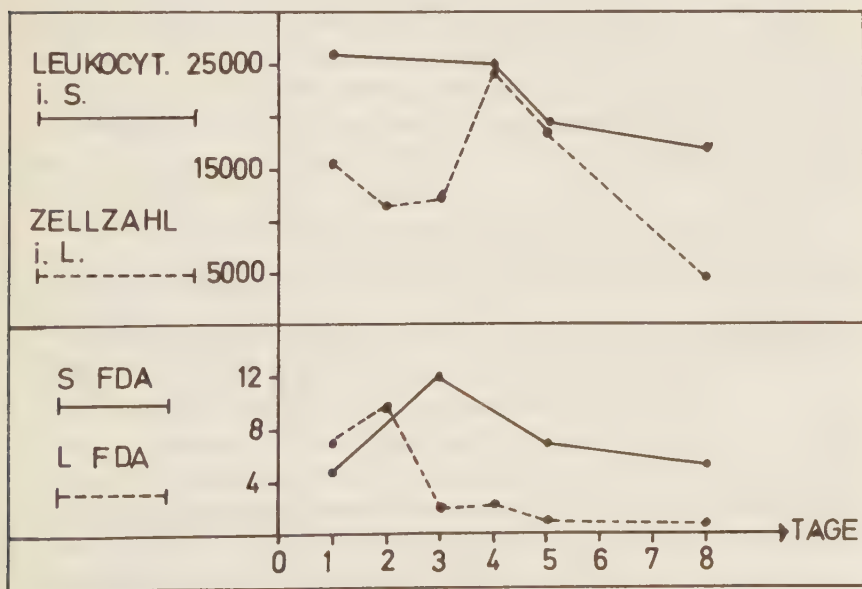


Abb. 4: Verhalten der FDA im Serum und im Liquor, der Leukocytose und der Liquorzellzahl bei Pneumokokkenmeningitis.

Die CPK-Erhöhung im Liquor von Kranken mit schweren bakteriellen Meningitiden könnte auf eine Anoxie zurückzuführen sein unter der Vorstellung, daß dabei CPK aus dem Hirngewebe in den Liquor übertritt. Die Aktivität der CPK im Serum war nicht immer zugleich mit der im Liquor cerebrospinalis erhöht. Genauere Aussagen ließen sich nur anhand größerer Versuchsreihen und Isoenzymbestimmungen der CPK im Liquor machen.

Die FDA könnte auch als Entzündungsprodukt im Dialysat der meningealen Kapillaren in den Liquor gelangt sein, vorausgesetzt, daß das Ferment in den Meningealzellen enthalten ist. Auch die hohe Anzahl der Leukozyten im Liquor käme ursächlich für einen Anstieg der Aldolase in Betracht, da die Leukozyten reichlich Aldolase enthalten. Die graphische Darstellung (vgl. Abb. 4) läßt jedoch keine enge Beziehung zwischen Höhe der Fermentaktivitäten und Anzahl der Liquorzellen erkennen.

5. B. -P.Schwö. 22 J. (A.-Nr. 1872-64)

Diagnose: Meningitis serosa bei Coxsackie-Virusinfektion.

Der Patient erkrankte 10 Tage vor der Klinikaufnahme an einer Erkältung mit ständigen Temperaturen um 39,5 °C, die sich durch Sulfonamidgaben nicht beeinflussen ließen. Am Aufnahmetag klagte er über starke Stirnkopfschmerzen, Abgeschlagenheit und hochgradige Gliederschmerzen. Es bestanden erheblicher Meningismus, Konjunktivitis, Enanthem und ein kleinflächiges Exanthem im Bereich des Rumpfes und der Beugeseiten der beiden oberen Extremitäten. Die Lumbalpunktion ergab 113/3 Zellen (Lymphozyten : Segmentkernigen = 9 : 1). Die bakteriologisch-serologischen Untersuchungen erbrachten keinen Erregernachweis; jedoch konnten im Serum neutralisierende Antikörper gegen Coxsackie-Viren festgestellt werden. Die Leberfunktionsprüfungen zeigten keinen pathologischen Befund. Im Serum wurden die folgenden Enzymaktivitäten gemessen:

Krankheitstag	CPK	FDA	GOT	GPT
10.	7,1	4,7	47	14
11.	2,4	7,8	--	--
13.	0,1	5,1	--	--
15.	0,8	4,4	14	--

Obwohl für die ersten 10 Krankheitstage keine Werte vorliegen, läßt sich der flüchtige Anstieg der CPK-Aktivität im Serum deutlich erkennen. Im Gegensatz dazu stieg die FDA allmählich an und fiel auch langsamer wieder ab. Auch die GOT zeigte eine erhöhte Aktivität gegenüber einer normalen GPT. Das Bild ähnelt dem der Fermentverteilung beim akuten Herzinfarkt.

Der EKG-Befund vom 11. Krankheitstag ergab eine Sinusbradycardie bei sonst normalem Erregungsablauf. Da Virusinfektionen häufiger mit einer Myokarditis einhergehen, kann im vorliegenden Falle auf Grund der gesteigerten Fermentaktivitäten eine Cocksackie-Myokarditis angenommen werden (ROSSI 1960). Andererseits ist hier auch eine Schädigung der Skelettmuskulatur durch eine Infektion mit Cocksackie-Viren als Ursache der erhöhten Enzymaktivitäten denkbar, wobei diese Vermutung durch die zeitweise starken Muskelschmerzen des Patienten unterstützt wird.

IV c) Verschiedene Erkrankungen der Leber unter besonderer Berücksichtigung des A l k o h o l i s m u s .

Nachdem in der Einleitung bereits nach Schrifttumsangaben auf Fermentänderungen, vor allem der FDA, im Serum bei verschiedenen Erkrankungen der Leber eingegangen wurde, wird nun über eigene Ergebnisse der Fermentbestimmungen bei 46 Patienten mit verschiedenen Leberschäden berichtet.

In den meisten Fällen lag ein chronisches Leberleiden vor. Um deshalb den Aktivitätsgrad der Parenchymschädigung zu kennzeichnen, wurden zum Vergleich einige der sogenannten Leberfunktionsproben und histologische Befunde von Leberblindpunktaten mit herangezogen.

1.) Verschiedene, nicht durch Alkoholabusus bedingte Erkrankungen der Leber.

Erwartungsgemäß waren bei dieser Patientengruppe in der Regel keine erhöhten CPK- Aktivitäten im Serum nachzuweisen. Da es sich um chronische Prozesse oder bereits manifeste Leberveränderungen handelte, erreichten auch die FDA, GOT und GPT nicht so hohe Aktivitäten wie bei der akuten Hepatitis. Fast immer aber waren diese Enzyme im Serum leicht bis mäßig erhöht.

Nur in einem Falle war die CPK auf 1,7 I.E. angestiegen. Dieser 72-jährige Patient hatte schwere cerebrale Durchblutungsstörungen mit zeitweiliger Bewußtlosigkeit, Bronchopneumonie und Kreislaufinsuffizienz, die nicht zu beherrschen waren. Autoptisch konnte eine Myokarditis nachgewiesen werden, die hier die Ursache für die leicht erhöhte CPK-Aktivität im Serum sein dürfte (vgl. Tabelle 12).

In Übereinstimmung mit FORSTER und ESCHER (1961) läßt sich aussagen, daß Leberaffektionen zunächst nicht zu erhöhten CPK-Aktivitäten im Serum führen im Gegensatz zur FDA, deren Anstieg häufig durch eine Leberparenchymschädigung bedingt ist (BRUNS, 1954 b).

Diagnose und histologischer Befund	CPK	FDA	GOT	GPT	Bilir. gesamt
Postdystr. Lebercirrh.; keine Verfettung (E. L., 45 J.)	0,1	4,4	24	19	0,65 mg%
Dekompens. Lebercirrh. mit Coma hepaticum.	0	8,9	72	33	---
Interstitielle Hepatit. (F. Z., 63 J.)	0	6,4	47	33	---
Dekompens. Lebercirrh. Coma hepaticum.	0	3,7	28	19	---
(E. S., 48 J.)	0,1	2,3	16	7	---
Dekompens. Lebercirrh. Interstit. Hepatitis. (W. P., 65 J.)	0,2	2,2	90	29	---
Chron. Hepatitis mit intrazell. Cholestase.	0,1	2,3	118	222	5,72 mg%
(H. M., 62 J.)	0,1	4,0	--	--	---
	0,1	2,8	--	--	---
Chron. Hepatitis. (M. J., 25 J.)	0	7,1	410	546	---
Schwangerschafts-Hepatose. (R. M., 36 J.)	0	4,7	95	118	3,12 mg%
Steatosis hepat. bei diabet. Stoffwechsel-lage. (K. B., 68 J.)	0,1	3,3	19	19	---
Postdystr. Lebercirrh. Cerebr. Durchblutungs-störungen. Pneumonie. (B. T., 72 J.)	1,7	3,2	23	27	1,05 mg%
Verdacht auf Steatosis hepat. (S. A., 24 J.)	0	2,8	23	18	1,7 mg%
Verschlußikterus. (B. A., 87 J.)	0	3,6	39	33	3,28 mg%
Hämolyt. Ikterus. (W. B., 45 J.)	0,1	2,5	24	23	2,6 mg%

Tabelle 12: Fermentwerte bei einigen, nicht durch Alkoholabusus bedingten Erkrankungen der Leber.

2. Alkoholschäden der Leber.

Patienten mit alkoholischen Leberparenchymschäden unterschieden sich in ihren Fermentwerten nicht wesentlich von

Diagnose und histologischer Befund	CPK	FDA	GOT	GPT	Alkoholverbrauch/die.
Geringe Steatosis hepatis. (H. Z., 42 J.)	0	5,6	16	12	3-4 Flaschen Bier.
Alkoholpolyneuritis; Steatosis hepatis. (W.S., 55 J.)	0,5	2,9	10	14	bis zu 30 Glas Cognac.
Steatosis Hepatis u. Lebercirrhose. (E. L., 50 J.)	0,1	2,7	28	20	Seit 27 Jahren ausgespr. Abusus.
Mäßige Steatosis hepatis. (M. L., 33 J.)	0	2,5	9	24	viel Bier und 3-4 Gl. Weinbr.
Lebercirrhose u. Steatosis hepatis. (A. A., 40 J.)	0,1 0,3	6,4 6,9	76 28	114 77	Sehr viel Bier.
Großtropfige Leberparenchymverfettung. (K.S., 45 J.)	0,5	1,7	--	14	3/4 Fl. Weinbrand.
Alkoholintoxikation bei Hepatose. (M. W., 56 J.)	0,1	3,2	24	14	3/4 1 Weinbrand.
Geringe kleinsttropfige Steatosis hep. (H.K., 35 J.)	1,0	3,7	33	38	1/2-1 Fl. Gin.
Alkoholhepatose. Großtropfige Steat. hep. (G.K., 40 J.)	0	3,2	--	--	volltrunken
Alkoholhepatose. Steatosis hepatis. (B. R., 43 J.)	0,3	2,4	--	--	viel Bier und Weinbrand.
Alkoholhepatose. Steatosis hepatis. (C. J., 66 J.)	0,7	2,1	--	--	sehr viel Weinbrand.
Alkoholhepatose. Steatosis hepatis. (H. B., 46 J.)	1,0	4,2	26	14	bis zu 1 Fl. Weinbrand.
Aktive Lebercirrh. u. Steatosis hep. (H. W., 62 J.)	0,1 0	3,5 1,8	62 57	19 19	Seit Jahren extr. Abusus.
Chron. Hepatitis mit cirrh. Umbau. (H.W., 33 J.)	0	1,4	10	19	30 Glas Weinbrand.
Dekompens. Lebercirrh. mit Ascites. (K. W., 63 J.)	0,1	3,0	28	24	früher sehr viel Cognac.
Ikterus. Schub einer chron. Hep. m. cirrh. Umbau. (A.H., 55 J.)	0	2,9	52	90	bis vor 10 Jahren maß. Abusus.
Postdystrophische Narbenleber. (F. B., 35 J.)	0,3	3,7	5	10	1 Fl. Weinbrand u. 15 Gl. Bier.
Parkinsonismus und Steatosis hep. (F. F., 69 J.)	0,6 0,4	6,2 3,3	90 --	24 --	seit Jahren extr. Abusus.
Pneumonie. Akuter Schub einer Lebercirrh. (K.K., 70 J.)	0	4,9	87	128	6-10 Gl. Cognac. u. 2 Fl. Bier.
Dekomp. Lebercirrh. Prim. Leberzell-Ca. (E. F., 63 J.)	0,5 0	5,5 5,1	55 59	32 41	Excess. Abusus.
Chron. Cholangitis; intersti- tielle Hepatitis u. beginn. Lebercirrh. (A. W., 59 J.)	0	1,6	14	9	Excess. Alk. Abusus.

Tabelle 13: Fermentwerte bei alkoholischen Leberparenchymschäden.

Kranken mit nicht alkoholischen Leberschäden. Es fielen lediglich die innerhalb des Normbereiches etwas höher gelegenen CPK-Werte im Serum von Gewohnheitstrinkern auf. Die FDA zeigte auch bei dieser Gruppe keine deutliche Wechselbeziehung zur CPK oder zu den Serumtransaminasen. (vgl. Tab. 13).

3.) Patienten mit Delirium tremens bei Alkoholschädigung der Leber bzw. Alkoholhepatose.

Die genannten Enzyme wurden auch im Serum von Gewohnheitstrinkern untersucht, bei denen es zur Ausbildung eines Delirium tremens gekommen war, oder die zumindest prae-delirante Erscheinungen aufwiesen. Die CPK stieg bei fast allen diesen Patienten in bemerkenswerter Weise an, ohne daß, wie die oben angeführten Ergebnisse bei Kranken mit alkoholischen Leberschäden ohne Begleitpsychose zeigen, dafür eine Leberschädigung verantwortlich gemacht werden könnte.

An einigen typischen Beispielen soll das Verhalten der CPK-aktivitäten im Serum von Kranken im Verlauf eines Alkohol-delirs aufgezeigt werden. Für das ausgeprägteste Stadium des Delirs ergab sich bei diesen Krankheitsfällen für die CPK ein Mittelwert von $\bar{x} = 6,0 \pm 2,7$ I.E., für die FDA ein Mittelwert von $\bar{x} = 7,7 \pm 0,974$ I.E.

1. G. Wies. 43 J. (A.-Nr. 3721-64)

Diagnose: Hochgradige Steatosis hepatis bei Alkoholabusus; Alkoholhalluzinose. Neurodermitis disseminata.

Der Patient trieb seit etwa 8 Jahren zunehmend Alkoholabusus. Zuletzt trank er 1/2 Flasche Weinbrand und 5 bis 6 Flaschen Bier pro Tag bei sehr geringer Nahrungsaufnahme. Zwei Tage vor der Klinikaufnahme stellten sich optische und akustische Halluzinationen ein.

Tag nach Klinikaufn.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten.
1. Tag	---	---	---	---	Motor.Unruhe, ataktischer Gang, grobschläg. Fingertremor, opt. u. akust. Halluzinationen $K^+ = 4,1$ mval/l.
2. "	7,4	16,3	96	73	Weiterhin Halluzinationen, Angstgefühl. Zuweilen zeitl. u. örtl. orientiert. Feinschläg. Fingertremor und Intentionstremor.
3. "	6,6	8,7	--	--	Halluzinationen erst bei Einbruch der Dämmerung. Nachlassen des Fingertremor.
4. "	1,4	---	40	33	Noch vereinzelte Halluzinationen.
6. "	0,1	4,8	23	23	Halluzinose völlig abgeklungen.

2. H. Schei. 60 J. (A.-Nr. 14668-63)

Diagnose: Alkoholdelir bei fluorider Lebercirrhose.

Zur Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß der Patient seit seinem 20. Lebensjahr ausgiebig Spirituosen getrunken hatte, vor drei Jahren erstmals ein Alkoholdelir bei ihm aufgetreten war, und seitdem mehrfach ikterische Schübe durchgemacht hatte.

Tag nach Klinikaufn.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten.
1. Tag	0	4,6	43	19	Motor.Unruhe; ausgeprägter Ruhetremor. $K^+ = 3,8$ mval/l.
2. "	---	---	---	---	Beginnendes Delir.
3. "	5,5	4,9	--	--	Pat. zeitl. u. örtl. desorientiert u. motorisch unruhig. $K^+ = 2,3$ mval/l.
4. "	3,3	---	--	--	Ausgeprägtes Delir. $K^+ = 2,5$ mval/l.
5. "	0,9	3,0	28	33	Noch weitgehend desorient.
9. "	1,1	2,3	33	28	Ansprechbar. $K^+ = 4,2$ mval/l.
12. "	0	1,8	--	--	Delir abgeklungen. Merku. Erinnerungsschwäche.

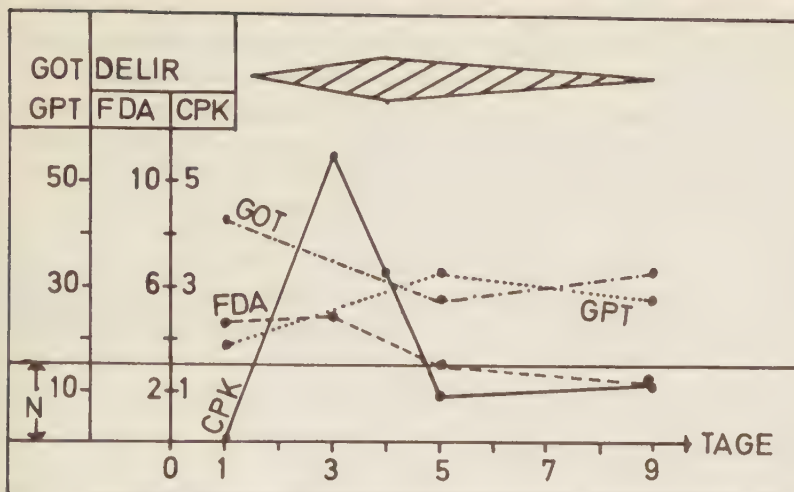


Abb. 5: Fermentaktivitäten bei Patienten mit Alkoholdelir und chronischem Leberschaden.

3. H. Wen. 54 J. (A.-Nr. 1019-64)

Diagnose: Akute Alkoholintoxikation mit Halluzinose.

Seit drei Jahren trank der Patient wegen depressiver Zustände periodenweise Alkohol bis zu einer Flasche Cognac pro Tag. Bei der Aufnahme war er volltrunken. Im Leberblindpunktat fand sich nur eine geringe feinstäubige Leberverfettung.

Unter der sofortigen Behandlung mit Chloralhydrat, sowie Megaphen, Atosil und Dolantin konnte bei diesem Patienten die Ausbildung eines ausgeprägten Alkoholdelirs verhindert werden. Dennoch war ein erheblicher Anstieg der CPK im Serum festzustellen.

Während des psychotischen Zustandsbildes wurden die folgenden Fermentaktivitäten gemessen:

Tag nach Klinikaufn.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1. Tag	---	---	---	---	Volltrunkenheit.
2. "	0,4	4,3	---	---	Pat. voll orientiert. Kalium 4,2 mval/l.
3. "	1,5	5,7	---	---	Optische Halluzinose.
4. "	9,9	5,7	29	10	Zeitweise orientiert; nachts unruhig.
5. "	5,6	3,0	32	9	Nachlassen der Halluzinose.
7. "	2,5	4,6	---	---	Wieder völlig orientiert.
8. "	0,8	3,7	---	---	
12. "	0,4	---	---	---	Wieder Depressionen.

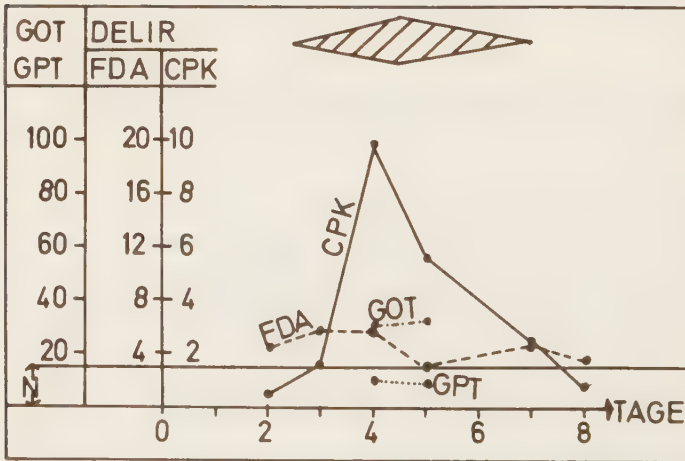


Abb. 6: Fermentaktivitäten bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation und Halluzinose.

4. P. Schw. 49 J. (A.-Nr. 14667-63)

Diagnose: Hepatose bei chronischem Alkoholabusus mit jetzt prädelirantem Zustandsbild.

Bei dem Patienten bestand seit 8 Jahren ein starker Alkohol-

abusus mit täglichem Konsum von etwa 8 Flaschen Bier und einer halben Flasche Kornschnaps. Wenige Monate vor der Klinikaufnahme stellten sich eine zunehmende Alkoholintoleranz (bereits nach Genuß von 2 Gläsern Schnaps Schwindelanfälle und Schweißausbruch), sowie Depressionen und ein Nachlassen der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit ein. Wiederum war die CPK-Aktivität im Serum am stärksten erhöht:

Tag nach Klinikaufn.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1. Tag	---	---	---	---	Volltrunkenheit K ⁺ 5,1mval/l
2. "	3,8	3,5	33	24	Pat. orientiert, jedoch psychisch unruhig.
4. "	6,8	4,1	38	14	Starke psycho-motorische Unruhe; keine Halluzinat.
5. "	2,6	3,5	---	---	Unruhe u. Angstzustände.
8. "	1,1	4,6	19	10	Besserung des Allgemeinbefindens.

5. W. Las. 34 J. (A.-Nr. 134-64)

Diagnose: Alkoholpsychose bei diffuser Steatosis hepatis.

Der Patient trieb seit 6 Jahren Alkoholabusus und trank in der letzten Zeit täglich ca. eine Flasche Schnaps. Während seines Klinikaufenthaltes kam es bei ihm dreimal zu tagelang andauernden deliranten Zuständen, wobei die Fermentaktivitäten der CPK und FDA im Serum leider nur während des dritten Delirs engmaschig kontrolliert wurden:

Tag	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1.	0,2	3,1	---	---	Patient ist voll orientiert.
3.	1,4	5,5	---	---	Auftreten eines Intentionstremors. K ⁺ 3,6 mval/l.
5.	3,9	3,7	24	10	Abends und nachts motorische Unruhe zeitweise desorientiert.
7.	1,8	2,8	---	---	Noch geringe delirante Erscheinungen mit vorwiegend optischen Halluzinationen.
9.	0,6	3,7	---	---	Delir weitgehend abgeklungen.
10.	0,4	---	---	---	Pat. voll orientiert; polyneuritische Beschwerden.

6. H. Pur. 68 J. (A.-Nr. 15025-63)

Diagnose: Delirium tremens bei Lebercirrhose.

Bei der Patientin bestand seit Jahren ein excessiver Alkoholabusus, weshalb sie in einer Trinkerheilstätte untergebracht war. Sie kam in volltrunkenem Zustand zur Aufnahme und zeigte bald darauf ein psychotisches Bild. Die Fermentaktivitäten im Serum waren mäßig erhöht.

Tag nach Klinikaufn.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1. Tag	---	---	38	81	Volltrunkenheit.
2. "	3,5	6,8	38	14	Pat. ist zeitl. und örtl. desorientiert, unruhig.
3. "	1,4	1,9	24	19	Anhalten des Delirs. K ⁺ 2,7 mval/l.
5. "	0,3	1,5	---	---	Delir abgeklungen.

7. H. Fri. 33 J. (A.-Nr. 15863-63)

Diagnose: Polyneuritis alcoholica. Verdacht auf Pseudoencephalitis Wernicke.

Der Alkoholabusus bestand bei dieser Patientin seit etwa 13 Jahren. Seit 8 Jahren trank sie täglich etwa 3/4 l Schnaps und nahm mehrere Jahre lang zusätzlich täglich 4-5 Thalidomid Tabletten ein. In den letzten Jahren waren bereits verschiedentlich Halluzinationen aufgetreten. Auch hier war die CPK-Aktivität während der Alkoholpsychose deutlich erhöht:

Tag der Krankh.	CPK	FDA	GOT	GPT	Klinische Besonderheiten
1. Tag	---	---	---	---	Zeitl. u. örtl. desorientiert.
2. "	4,9	1,8	---	---	Pat. nicht ansprechbar; halluziniert. K ⁺ 3,0 mval/l.
3. "	---	---	19	9	Sensibilitätsstörungen.
6. "	2,4	2,7	---	---	Zunehmend ansprechbar.
9. "	1,0	3,0	---	---	Wieder desorientiert. K ⁺ 3,6 mval/l.
11. "	---	---	---	---	Exitus letalis.

Die Sektion wurde verweigert, so daß eine morphologische Klärung der vermuteten Leber-, Hirn- und Muskelveränderungen ausblieb.

8. Fermentaktivitäten bei einigen Gewohnheitstrinkern mit Korsakoff-Syndrom.

Außer den genannten Fällen wurden noch bei einigen weiteren Kranken mit alkoholischen Psychosen die Fermentaktivitäten im Serum untersucht. Diese Patienten befanden sich jedoch nicht in einem schweren akuten Alkoholdelir, sondern zeigten nur vorübergehend delirante Erscheinungen bei bereits bestehendem oder sich entwickelndem Korsakoff-Syndrom. Mit nur einer Ausnahme zeigten auch diese zumindest einen leichten Anstieg der CPK, der dem Grad des Delirs zu entsprechen schien und sehr rasch wieder zur Norm abfiel:

Diagnose	Krank- heitstag	CPK	FDA	GOT	GPT	K+mval/l
Lebercirrhose u.Kor- sakoff-Syndrom. A. Schm. 56 J. (A.-Nr. 16473-63)	2. Tag	0,1	4,5	37	10	1,9
	5. "	1,8	3,9	--	--	4,5
	8. "	0,8	2,9	33	17	3,2
Fettleber; Korsakoff- Syndrom u.Alkoholdelir R. Moh. 55 J. (A.-Nr. 840-64)	2. "	2,8	3,9	14	10	2,7
	3. "	2,3	3,9	--	--	3,1
	9. "	0,1	3,7	---	--	4,9
Alkoholhepatose; beg. Korsakoff-Syndrom. P. Mit. 68 J. (A.-Nr. 3816-64)	2. "	1,3	2,1	--	--	4,1
	4. "	---	---	41	9	---
	7. "	2,0	2,8	--	--	---
	10. "	0,1	2,1	14	9	4,1
Praedelir bei Alkohol- abusus; Polyneuritis alc.u.Korsakoff-Syndr. P. Alt. 51 J. (A.-Nr. 14280-63)	2. "	0,8	3,0	28	19	3,8
	4. "	2,0	3,1	41	9	3,6
	7. "	0,1	2,2	14	14	---

IV d) Hypokaliämie.

Bei den im vorhergehenden Kapitel wiedergegebenen Fällen von Kranken mit Delirium tremens fielen häufig erniedrigte Kaliumwerte im Serum auf. COIRAULT (1961) beobachtete bei über 150 Patienten mit Delirium tremens verschiedener Ursachen niedrige Kaliumwerte (bis 3,0 mval/l). Er erklärt diese Hypokaliämie durch eine Überpolarisation der Muskelzellen, die zu einer starken Übererregbarkeit und einem Anstieg der intrazellulären Kaliumkonzentration führt. In der zweiten Phase des Delirs soll dann nach COIRAULT eine Depolarisation der Zellen mit herabgesetzter Erregbarkeit und Hypokaliämie durch massive Kaliurie eintreten. Die Frage, ob der Austritt der Muskelfermente in das Serum durch den gleichen Mechanismus bewirkt wird, der das extrazelluläre Kalium in die Zellen hineinwandern läßt, kann bisher nicht beantwortet werden.

Es sei jedoch auf zwei Fälle von Hypokaliämie nach saluretischer Behandlung hingewiesen, bei denen der niedrige Serumkaliumspiegel nicht durch Abwanderung in den Intrazellulärraum, sondern wahrscheinlich rein renal durch den Verlust von Kaliumionen beim Austausch im distalen Tubulus gegen die vermehrt anfallenden Natriumionen bedingt war.

1. F. Gr1. 24 J. (Krb1.-Nr. 13693)

Diagnose: Hypokaliämie nach saluretischer Behandlung mit dekompensierter metabolischer Alkalose.

Der Patient hatte zwei Wochen lang nach einer postoperativ aufgetretenen Thrombose täglich 2 Tabletten Navidrex® (= 2 x 0,5 mg Cyclopenthiazid) eingenommen. Am Tage der Klinikeinweisung traten kurz nach dem Einnehmen der Tabletten plötzlich starke Magenschmerzen, heftiges Erbrechen und Temperaturen um 38 °C auf. Bei der Aufnahmeuntersuchung des stark untergewichtigen Patienten fanden sich eine aus-

geprägte Adynamie der Muskulatur, eine auffallend trockene Zunge und ein Druckschmerz im Epigastrium bei sonst unauffälligen Befunden. Die CO₂-Spannung im Blut war mit 33,1 mm Hg leicht erhöht und der pH-Wert mit 7,55 gering nach der alkalischen Seite verschoben.

Im EKG war eine für die Hypokaliämie charakteristische T-U-Verschmelzungswelle zu erkennen, ferner ein inkompletter Rechtsschenkelblock. Unter der Behandlung mit Kaliumlaktat-Infusionen gingen die Beschwerden und die EKG-Veränderungen innerhalb von 5 Tagen zurück.

Die Ferment- und Kaliumwerte werden in der folgenden Aufstellung wiedergegeben:

Krank- heitstag	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	K ⁺ mval	Klinische Besonderheiten
1. Tag	7,3	---	9	8	---	2,8	Adynamie der
2. "	6,4	---	10	10	134	2,9	Muskulatur.
3. "	4,8	---	20	11	---	3,3	Dekomp. metabol.
4. "	4,2	---	9	8	137	3,6	Alkalose.
6. "	6,9	---	7	8	---	3,8	EKG: T-U-Ver-
8. "	---	---	10	6	209	3,8	schmelzungswelle.
9. "	0,6	---	5	6	---	3,9	

2. K. Kön. 24 J. (Krb1.-Nr. 13361)

Diagnose: Hypokaliämie nach Diureticagaben.

Dieser Patient wurde unter der Verdachtsdiagnose einer Polio-myelitis in die Klinik eingewiesen. Zur Reduzierung seines Körpergewichtes hatte er innerhalb von 14 Tagen insgesamt 12 Tabletten Hygroton® (= 1,2 g Chlorthalidon) eingenommen, sich gleichzeitig nur von Weißkäse, Buttermilch, Obst, fett- armer Wurst und Mineralwasser ernährt und dabei 9,5 kg an Gewicht verloren. Nach Absetzen des Medikamentes war die Diurese noch 8 Tage lang weiter stark vermehrt bei zunehmender

Obstipation, die mit Laxantien (Dulcolax[®]) behandelt wurde. Zwei Tage vor der Aufnahme bemerkte der Patient erstmals eine Schwäche im rechten Arm, die bis zum nächsten Tag auf beide Arme und Beine übergegriffen hatte, und es ihm am übernächsten Morgen unmöglich machte, sich im Bett aufzurichten.

Bei der Aufnahme bestand eine schlaffe Tetraparese mit abgeschwächten seitengleichen Sehnenreflexen ohne spastische Zeichen und ohne Hirnnerven- und Sensibilitätsausfälle. Die Darmgeräusche im geblähten Abdomen waren gut auskultierbar. Der Kaliumspiegel im Serum lag mit 1,3 mval/l (durch Doppelbestimmung gesichert) extrem niedrig. Im EKG fanden sich die für eine Hypokaliämie typischen Veränderungen: T-Abflachung mit charakteristischer T-U-Verschmelzungswelle, deutlich verlängerte Q-T-Zeiten und ein verfrüht einfallender II. Herzton als Zeichen einer energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz.

Unter der Behandlung mit 120 mval KCl als Infusion und 60 mval KCl per os bildeten sich die EKG-Veränderungen bis zum 3. Tage vollständig zurück.

Im folgenden sind die Fermentaktivitäten, Serumkaliumwerte und einige Daten des Krankheitsverlaufs nebeneinander aufgeführt:

Krank- heitstag	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	K ⁺ mval	Klinische Besonderheiten
1. Tag	---	---	---	---	---	1,3	Arm- u. Beinparese
2. "	4,2	6,2	14	12	153	3,2	Pat. hebt die Beine von der Unterlage ab; sitzt am Abend auf.
5. "	---	---	45	31	360	4,9	Pat. kann wieder gehen
8. "	15,0	---	51	26	---	4,8	Beschwerdefrei.
9. "	10,4	16,6	31	22	155	4,7	Wohlbefinden.
12. "	1,8	8,6	21	27	146	4,2	Entlassung; danach 4 Wochen gearbeitet.
40. "	0,5	2,8	14	16	128	4,2	Ambulante Kontrolle

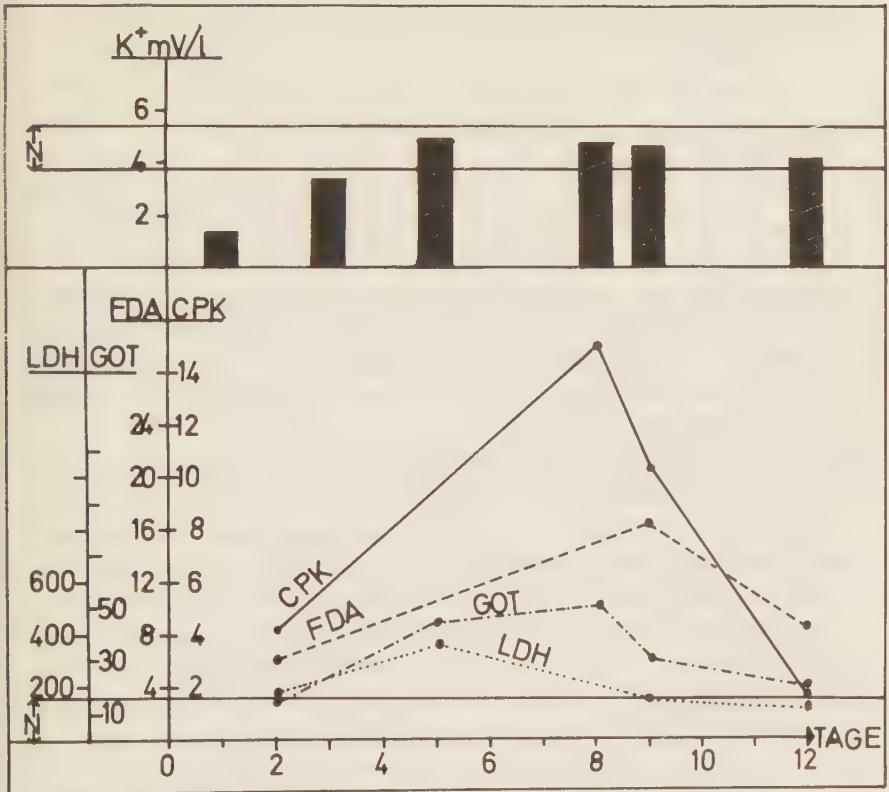


Abb. 7: Fermentaktivitäten bei Hypokaliämie

IV e) Verschiedene Intoxikationen, insbesondere durch Arzneimittel.

Als weitere Krankheitsgruppe mit z.T. stark erhöhten Serumaktivitäten der Muskelfermente sei eine Reihe von Patienten mit akuten Vergiftungen angeführt. Bei dieser Gruppe betrugen die Mittelwerte, errechnet aus den jeweils höchsten Fermentaktivitäten nach der akuten Vergiftung,

für die CPK $\bar{x} = 22,8 \pm 16,0$ I.E. ($n = 9$), für die FDA $\bar{x} = 12,4 \pm 6,16$ I.E. ($n = 7$).

1. G. Schmi. 64 J. (KrbI.-Nr. 1802).

Diagnose: Schlafmittelvergiftung bei chronischem Alkoholabusus.

Bei diesem Patienten waren anamnestisch ein starker Alkoholabusus und bereits mehrere Suicidversuche bekannt. Während einer depressiven Verstimmung hatte er in berauschtem Zustand 16 Tabletten eines bromhaltigen Schlafmittels eingenommen (150 mg α -Bromisovalerianharnstoff, 300 mg Bromdiaethylacetylcarbamid und 50 mg 3-o-Methoxyphenol-1,2-propandiol pro Tablette).

Bei der Aufnahme, etwa 15 Stunden nach dem Einnehmen der Tabletten, war der Patient nicht ansprechbar, reagierte aber auf starke Schmerzreize mit Fluchtreflexen. Es bestanden eine tiefe, unregelmäßige, nicht periodische Atmung und eine Cyanose des Gesichtes sowie der Akren. Die Pupillen reagierten träge auf Licht, die Sehnenreflexe waren gut auslösbar. Während der ersten Tage traten zeitweilig psychomotorische Erregungszustände auf. Am 3. Tag war der Patient ansprechbar, jedoch noch sehr benommen; am 5. Tag wieder bei völlig klarem Bewußtsein und außer mäßigen Gliederschmerzen beschwerdefrei.

Im EKG ließen sich Störungen der intraaurikulären Erregungsausbreitung und der Erregungsrückbildung feststellen. Die Leberbiopsie ergab eine diffuse Siderose der Zellen und eine mittel- bis großtropfige Verfettung einzelner Leberepithelien. Wegen der excessiven Erhöhung der Muskelenzyme wurde auch eine Muskelbiopsie durchgeführt, bei der mikroskopisch keine toxisch bedingten Veränderungen der Muskelfasern zu erkennen waren.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung des frisch entnommenen Materials ergab jedoch beträchtliche Veränderungen in Form von Auflösungserscheinungen der Filamente einzelner

Fibrillen, Schwellung von Mitochondrien und Auflösung der Myofilamente in deren Umgebung, die für eine toxische Schädigung der Muskulatur sprachen. (Dr. med. Schlote, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Direktor: Professor Dr. J. Pfeiffer).

In der folgenden Tabelle sind die beobachteten Fermentaktivitäten, Serumkaliumwerte und Besonderheiten des klinischen Verlaufs zusammengestellt:

Zeit nach Einnahme der Tabletten	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
12 Stunden	0,5	---	24	13	140	Tiefe Bewußtlosigkeit. K^+ 4,37 mval
36 "	25,1	---	190	25	484	Psychomotorische Unruhe.
60 "	72,0	30,8	---	---	---	Pat. ansprechbar, aber noch benommen
70 "	20,7	---	250	38	516	Bewußtseinsklar.
4. Tag	20,3	26,5	230	40	460	Gliederschmerzen.
5. "	26,4	14,5	145	31	384	K^+ = 3,8 mval/l.
6. "	16,0	16,0	135	31	---	Weiterhin Gliederschmerzen.
7. "	11,0	7,3	100	25	530	"
8. "	---	2,8	55	20	258	K^+ = 4,0 mval/l.
10. "	0,4	5,9	50	28	224	Muskelschmerzen
11. "	1,1	1,8	40	29	188	abgeklungen.
13. "	0,1	1,8	22	23	169	
15. "	0,1	2,0	19	20	122	
17. "	0,3	1,8	28	15	150	Entlassung bei
18. "	0,6	1,8	12	14	150	Wohlbefinden.

Tabelle 14: Fermentaktivitäten bei Schlafmittelvergiftung.
(vgl. auch Abb. 8)

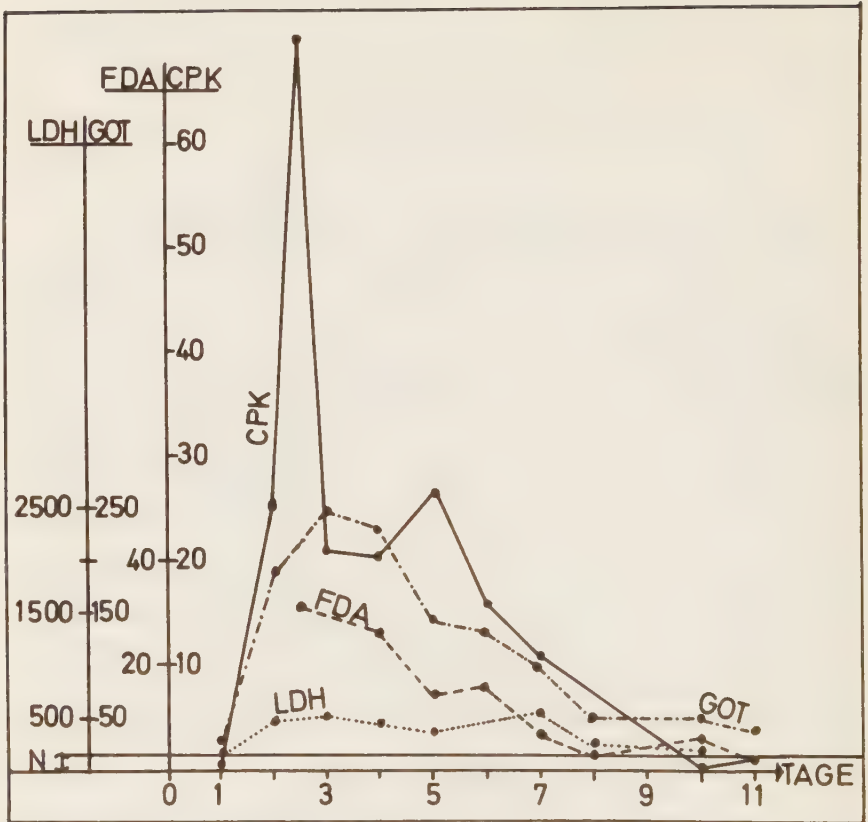


Abb. 8: Fermentaktivitäten bei Schlafmittelvergiftung.

2. W. Lip. 24 J. (Krb1.-Nr. 20332).

Diagnose: Arzneimittelvergiftung bei Verdacht auf endogene Depression.

Der Patient wurde von Spaziergängern im Walde bewußtlos aufgefunden, nachdem er am Vorabend 100 mg Atropin und 4 g Metaqualon (= 20 Tabletten Revonal[®]) eingenommen hatte. Bei der Aufnahme befand sich der Patient in einem psychomotorischen Erregungszustand. Es fielen die gerötete, trockene und heiße Haut auf, beidseits sehr weite, reaktionslose

Pupillen, kontrahierte Bauchdecken, fehlende Darmgeräusche, eine handbreit über der Symphyse tastbare Harnblase und eine Zahnradspastik der Extremitäten bei sehr lebhaften Sehnenreflexen und erschöpfbaren Fußkloni. Am Abend kam der Patient zu sich und war am nächsten Tag voll ansprechbar. Im EKG waren keine pathologischen Veränderungen zu erkennen, während im Serum stark erhöhte CPK-Aktivitäten nachgewiesen wurden:

Zeit nach Ein- nahme der Arz- neimittel	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
ca. 15 Std.	36,7	---	52	14	258	Psychomotorische Er- regungszustände. K ⁺ 3,7 mval/l. An- sprechbar; Verlegung in die Nervenkl. in die Nervenkl.
ca. 40 Std.	27,9	---	50	15	112	
9 Tage	0,7	---	--	--	---	
10 "	0,1	---	--	--	---	

3. H.J. Leck. 24 J. (Krb1.-Nr. 20354)

Diagnose: Arzneimittelvergiftung.

Dieser Patient wurde in seinem Studentenzimmer vormittags bewußtlos aufgefunden. Neben ihm lagen einige leere Tablettschachteln verschiedener Schlafmittel, wonach er in der Nacht zuvor 20 Weha-Schlaftabletten[®] (bromhaltig), 20 Tabletten Noludar[®] (= 4 g Metaprylon) und 10 Tabletten Dormigol[®] (= 2 g Metaqualon) eingenommen hatte. Bei der Aufnahme befand er sich in komatösem Zustand, war erheblich ausgekühlt und reagierte nur auf stärkere Schmerzreize. Die Korneal- und Pupillenreflexe waren erhalten; an den Extremitäten zeigte sich eine mäßige Spastik. Erst 24 Stunden nach der Einlieferung wachte der Patient langsam auf und klagte über starke Muskelschmerzen. Im Blutbild fand sich eine erhebliche Linksverschiebung; im EKG eine leichte Abnormität der Erregungsrückbildung.

Wiederum waren die CPK- Aktivitäten im Serum stark erhöht bei deutlich erniedrigtem Serumkaliumspiegel:

Zeit nach Einnahme der Tabletten	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
ca. 12 Std.	18,6	---	11	21	297	Pat. unterkühlt u. tief komatös. $K^+ = 3,8 \text{ mval/l}$
ca. 34 "	31,0	---	56	14	209	Muskelschmerzen
4 Tage	5,5	---	44	18	156	Verlegung in die
8 "	0,1	---	--	--	---	Nervenklinik.

4. K. Kal. 31 J. (Krb1.-Nr. 21012)

Diagnose: Arzneimittelvergiftung.

Der Patient hatte in suicidalen Absicht mittags ungefähr 100 Tabletten Encephabol [®] (= 10 g Pyridoxin), 10 Tabletten Medomin [®] (= 2 g Cycloheptenyläthylbarbiturat), 25 Tabletten Bellergal [®] und 10 Tabletten Jatroneural-Retard [®] (= 0,1 g Trifluoperazin) eingenommen. Erst am nächsten Morgen wurde er bewußtlos in seinem Auto sitzend aufgefunden und sofort in die Klinik eingeliefert. Bei der Aufnahme war er mit 36 °C unterkühlt und in einem tief komatösen Zustand. Die Pupillen waren mittelweit und reagierten gering auf Licht; Beide Hände waren teigig angeschwollen. Unter Diuresebehandlung mit hyperosmotischen Mannitinfusionen kam der Patient nachmittags kurz zu sich und war nach einem weiteren Tag voll ansprechbar, aber noch sehr unruhig.

Das EKG war abgesehen von einer Sinustachykardie unauffällig; Die Muskelfermente, insbesondere die CPK und die FDA zeigten erheblich erhöhte Serumaktivitäten:

Zeit nach Ein- nahme der Ta- bletten	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	K ⁺ mval	Klinische Be- sonderheiten
18 Std.	19,8	10,6	25	6	156	4,1	Pat. unterkühlt u. bewußtlos.
42 "	8,6	12,0	48	10	195	3,9	Ansprechbar, motor. unruhig.
8 Tage	0,1	---	14	14	---	---	Nervenklinik.

5. J. Wol. 25 J. (Krb1.-Nr. 14623)

Diagnose: Tetrachloräthylenvergiftung.

Der Patient hatte etwa einen halben Liter Fleckenwasser in suicidalen Absicht getrunken und wurde kurz darauf tief somnolent in die Klinik gebracht. Er war zeitlich und örtlich desorientiert und sehr unruhig, reagierte aber auf lautes Rufen. Die Pupillen reagierten träge auf Licht; die Cornealreflexe waren negativ, die Sehnenreflexe normal auslösbar. Nachts traten heftiges Erbrechen und Untersichlassen von Stuhl und Urin auf. Am nächsten Morgen war der Patient noch soporös, aber ansprechbar; am dritten Krankheitstag voll orientiert und ohne Beschwerden. Im EKG zeigte sich eine abnorme intraventrikuläre Erregungsausbreitung mit Verdacht auf einen partiellen Rechtsschenkelblock. Die Leberbiopsie ergab keinen pathologischen Befund.

Die Serumaktivitäten der CPK und FDA waren vorübergehend stark erhöht bei relativ niedrigem Serumkaliumspiegel:

Zeit nach d. Vergiftung	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	K ⁺	Klinische Besonderheiten
3 Stunden	0,1	---	10	4	112	3,3	Pat. zeitl. u. örtl. desorientiert.
18 "	13,8	15,2	24	9	140	---	Unruhig
3 Tage	10,2	11,6	--	-	---	---	Ansprechbar.
5. "	0,1	---	10	4	107	4,5	Wohlbefinden.

6. G. Sal. 24 J. (Krb1.-Nr. 14261)

Diagnose: Strychninvergiftung.

Die Patientin hatte in suicidalen Absicht eine Messerspitze voll Strychninum nitricum eingenommen. Bei der Aufnahme war sie voll ansprechbar, leicht cyanotisch und hatte einen deutlichen Foetor ex ore nach Alkohol. Durch leichte Erschütterung ließen sich kurzdauernde Streckkrämpfe der Extremitäten hervorrufen. Pathologische Reflexe waren nicht auslösbar, jedoch bestanden eine allgemeine Hyperästhesie und lebhaft gesteigerte Sehnenreflexe. Am nächsten Tag klagte die Patientin über muskelkaterartige Schmerzen besonders im Bereich der Masseter- und Armmuskulatur.

Im EKG zeigten sich sogenannte "vegetative T-Wellen", dagegen keine Veränderungen im Sinne einer Hypokaliämie. Während die CPK- und FDA-Aktivitäten im Serum deutlich anstiegen, blieben die Transaminasen und die LDH im Normbereich:

Zeit nach d. Vergiftung	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	K ⁺	Klinische Besonderheiten
2 Stunden	0,4	1,3	3	3	94	3,4	Streckkrämpfe
60 "	4,1	7,0	15	4	112	4,3	Muskelkaterartige Schmerzen.
10 Tage	0,1	---	5	7	72	---	Wohlbefinden

Zu einem toxischen Leber- oder Nierenparenchymschaden war es bei der Patientin nicht gekommen.

7. a) U. Häu. 14 J. (Krb1.-Nr. 21109)

b) A. Wol. 31 J. (Krb1.-Nr. 21110)

c) I. Wol. 45 J. (Krb1.-Nr. 21108)

Diagnose: Pilzvergiftung mit Amanita muscaria.

Diese drei Patienten hatten ein Gericht von geschmorten Fliegenpilzen gegessen. Während die beiden Frauen (a und b) schon kurz nach dem Genuß geringer Mengen heftig erbrachen und die eine (b) vorübergehend in einen rauschähnlichen Zustand geraten war, wurde der Mann (c) erst nach einer Stunde

plötzlich benommen und bewußtlos. Bei der Aufnahme war er in einem hochgradigen psychomotorischen Erregungszustand und nicht ansprechbar, hatte lebhaft gesteigerte Sehnenreflexe und stark erweiterte reaktionslose Pupillen.

Die beiden Patientinnen (a und b) zeigten normales Reflexverhalten und nur mäßig erweiterte Pupillen.

Die EKG-Befunde der drei Patienten waren unauffällig; im EEG ließen sich bei den beiden Frauen (a und b) 24 Stunden nach der Vergiftung Ermüdungserscheinungen nachweisen, bei dem Manne (c) Ermüdungs- und Einschlaferscheinungen.

In der folgenden Tabelle werden die gemessenen Fermentaktivitäten und einige klinische Daten wiedergegeben:

Zeit nach d. Vergiftung	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
a) 3 Std.	0,7	2,1	5	3	126	Genuß nur geringer Mengen. Pat. voll orientiert $K^+ = 3,5 \text{ mval/l.}$
12 "	0,8	1,5	---	---	150	Diuresebehandl. mit hyperosmot. Mannitinfusionen.
22 "	---	1,8	7	4	121	$K^+ = 4,4 \text{ mval/l.}$
60 "	1,1	1,8	5	4	121	Wohlbefinden
b) 3 Std.	0,5	2,1	12	3	115	Genuß nur gering. Mengen Pat. somnol., ansprechbar
12 "	0,1	4,6	---	---	---	$K^+ 3,9 \text{ mval}$, Behandl. wie oben. Voll orientiert.
22 "	---	4,5	10	4	162	Entlassung.
36 "	3,7	4,5	8	3	105	Ambulante Kontrolle.
60 "	1,5	2,7	6	2	105	" "
c) 3 Std.	0,1	2,3	11	7	138	Genuß sehr reichlicher Mengen. Pat. hochgradig psychomot. erregt und nicht ansprechbar.
12 "	---	10,5	58	16	242	Somnolent, aber ansprechbar.
36 "	---	16,0	74	19	217	Zeitl. u. örtl. voll orientiert.
60 "	24,0	13,5	50	33	268	
4 Tage	16,3	11,5	32	19	233	
5 "	9,1	---	26	22	202	

Tabelle 15: Verhalten der Fermentaktivitäten im Serum von drei Patienten mit Fliegenpilzvergiftung.

IV f) Myopathien.

Die große differentialdiagnostische Bedeutung der CPK- und FDA-Bestimmung im Serum von Kranken mit Myopathien wurde bereits betont.

Die folgende Tabelle gibt einige eigene Beobachtungen über das Verhalten der Muskelfermente im Serum von Patienten mit primären und sekundären Myopathien wieder (vgl. Tabelle 16).

V. Besprechung der Ergebnisse:

In den aufgezeigten Untersuchungen wurden die CPK als "gewebsspezifisches" und die FDA als "gewebunspezifisches" Ferment bei den verschiedensten internen Erkrankungen einander gegenübergestellt. Bekannt sind u.a. die gleichzeitig erhöhten Serumaktivitäten beider Enzyme beim frischen Myokardinfarkt, (DREYFUS und SCHAPIRA, 1960 a; FORSTER und ESCHER, 1961; STICH und TSIRIMBAS, 1962) und bei der Erb'schen Muskeldystrophie, SIBLEY und LEHNINGER 1949; BRUNS et al., 1954; SHAPIRA et al., 1953; 1954). Als Ursache dieser Fermentanstiege im Serum wurde der Untergang von Herz- bzw. Skelettmuskelgewebe angesehen, bei dem diese Enzyme frei werden und ins Blut übertreten können.

Es zeigt sich, daß die FDA vielfach im Serum erhöht war, auch wenn sich ihr Anstieg nicht durch eine Schädigung der Muskulatur oder des Leberparenchyms erklären ließ, während bei der CPK signifikant erhöhte Serumaktivitäten seltener und meist flüchtiger zu beobachten waren. Erhöhte CPK-Aktivitäten fanden sich außer beim frischen Myokardinfarkt bei einigen schweren Infektionskrankheiten, bei denen eine begleitende Myokarditis zeitweise angenommen, aber nicht immer elektrokardiographisch bewiesen werden konnte, bei denen aber auch

I. Primäre Myopathien	Zeit	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
a) Progressive Muskeldystrophie Erb.							
1.) Juvenile Form der Erkrankung (pelveofemorale Typ mit Generalisation)	4.3. 10.3. 12.3.	32,7 23,0 23,0	105 71 71	-- 56 63	-- 48 48	560 670 670	Schmächtige Muskulatur mit Pseudohypertrophie der Waden. Junge kann sich nicht selbständig vom Boden aufrichten.
E. Nie. 8 J. (NK 1958)							
2.) Juvenile Form der Erkrankung (muskulobiotisch gesichert).	7.8. 10.8.	73,2 69,0	81 80	-- --	-- --	---	Junge hat nie richtig laufen gelernt. Generalisierte Muskelatrophie.
J. Har. 6 J. (NK 1960).							
b) Dermatomyositis (Diagnose histologisch gesichert)							
M. Her. 48 J.	5.5. 9.5. 13.6. 20.6. 27.6. 15.7.	2,9 5,5 5,8 2,6 3,2 4,0	8,8 --- 7,3 7,5 8,8 6,4	20 14 17 15 -- 11	14 11 11 15 -- 15	---	Blaurote Verfärbung der Haut und Kraftlosigkeit der Muskulatur.
(Krb1.-Nr. 20.365)						433 433 433 308 370	K ⁺ 4,3 mval/l. Leichte Besserung der Schmerzen der Glutäal- u. Oberarmmuskulatur. Besserung unter Steroidbehandlung. Starke Schluckbeschwerden.
c) Myotoniegruppe							
Myotone Dystrophie, Steinert-Cruschmann, (muskulobiotisch u. elektromyographisch gesichert.	13.6. 22.6. 1.7. 8.7.	0,7 0,1 3,1 0,1	2,3 4,0 --- 2,3	11 -- -- --	8 -- -- --	175 --- --- ---	Krankheit seit ca. 18 Jahren bekannt, jetzt zunehmend Intentionstremor u. Muskelschwäche. Sehstörungen mit Doppelbildern. Muskelatrophie u. Pseudohypertrophie der Waden. K ⁺ 4,9 mval/l.
J. Slo. 65 J. (Krb1.-Nr. 13.498)							
d) Familiäre idiopath. paroxysmale Myoglobinnurie.							
1.) E. Kur 26 J. (Krb1.-Nr. 21.039) Vor 10 Jahren akutes Nierenversagen.	1.8. 2.8. 2.8. 3.8. 4.8.	6,1 5,0 14,6 8,0 5,3	12,2 11,4 --- 8,4 8,4	16 16 18 15 14	15 15 12 13 14	162 132 217 121 121	Zwei Brüder mit Muskelkaterschmerzen u. Spannungsgefühl nach körperlicher Anstrengung; neue Beanspruchung nach kurzer Ruhepause möglich. Fermentkontrolle vor Belastung m. Ergometer u. 20 Min. nach Belastung m. Ergometer. Kreatinin 0,8 mg%, Harnstoff 34 mg% i. S. K ⁺ 4,0 mval/l.
2.) F. Kur. 34 J.	21.5.	---	---	---	---	---	Ohnmachtsanfall bei einem Berganstieg. Blutbildbefunde waren zunehmender Oligurie.

Fortsetzung der Tabelle 16.

Fortsetzung sekundäre Myopathien:

	Zeit	CPK	FDA	GOT	GPT	LDH	Klinische Besonderheiten
5.) Myasthenia gravis pseudoparalytica. I.v.Bra. 63 J. (Krb1.-Nr. 12.000)		0,5	8,1	21	33	---	Krankheit besteht seit 2 Jahren. Keine Muskelatrophien. Muskeltonus erhalten.
6.) Myasthenia gravis pseudoparalytica. H. Ebe. 33 J. (Krb1.-Nr. 10.311)		0,1					Facies myopathica mit beidseits kompletter Ptosis. Schwerste Schlucklähmung.
7.) Myasthenia gravis pseudoparalytica mit Verdacht auf cholinerge Krise. J. Bin. 43 J. (Krb1.-Nr. 20.149)	7.4. 11.4.	5,5 1,2	2,3 2,3	22 28	17 6	140 230	K ⁺ 3,6 mval/l. Krankheit besteht seit 2 Jahren; jetzt erstmals bulbäre Symptome. Starke motorische Unruhe mit plötzlich einschließenden Muskellkontraktionen. Exitus letalis. Autoptisch kleine Rundzelleninfiltrate in Myokard und Muskulatur.
8.) Encephalomyelitis disseminata mit Bulbärparalyse. P. Deg. 61 J. (Krb1.-Nr. 8 313)	20.2. 15.4. 4.5.	0,2 1,3 3,5	6,2 9,2 2,7	6 7 --	10 3 --	128 134 ---	Zunehmende Schluck- u. Sprachstörungen bei seit Monaten bestehenden allgemeinen schlaffen Paresen.
9.) Polyganglioniculoneuritis. Zustand nach Polio-Schluckimpfung Typ III am 23.11. M. Ack. 37 J. (Krb1.-Nr. 13.459)	18.1. 18.2. 15.4. 20.4. 15.5.	2,7 --- 0,4 0,1 0,6	7,5 --- 4,5 4,5 6,2	-- 4 4 -- 7	-- 4 4 -- 1	-- 95 78 -- 72	Meningismus; periphere Facialisparesie und schlaffe Paresen im Bereich der Extremitäten. K ⁺ 5,1 mval/l.
b) Anoxische Myopathie: Arterielle Embolie der	20.6.	---	---	--	--	---	Plötzliche Schmerzen im rechten Arm.

b) Anoxische Myopathie:

Arterielle Embolie der rechten Arteria axillaris.	20.6.	---	---	---	---	Plötzliche Schmerzen im rechten Arm; Übelkeit und Erbrechen. Unterarm weiß, kalt und unbeweglich. Behandlung mit Laevadosin.
E. Her. 83 J.	23.6.	0,1	---	---	---	
(Krb1.-Nr. 20.748)	28.6.	3,0	---	---	---	
	29.6.	4,4	---	---	---	
	30.6.	4,3	---	---	---	
	4.7.	1,4	---	---	---	
	18.7.	0,6	---	---	---	

c) Infektiös-toxische

Myopathien:

1.) <u>Botulismus.</u>	6.12.	0,1	---	---	---	Hackbratenmahlzeit aus Konservendose; Übelkeit und Erbrechen.
(Tierversuch positiv)	7.12.	0,1	---	---	---	Ptois, Schluckstörung, Abducensparese
G.S. 17 J.	9.12.	0,1	---	---	---	Doppelbilder. Fehlende Pupillenreaktion, sonst keine Paresen.
(Krb1.-Nr. 16.334)	11.12.	0,7	---	---	---	
	14.12.	1,2	---	---	---	
2.) <u>Botulismus.</u>	3.12.	1,4	3,6	30	36	Ptois, Schluckstörung, Abducensparese.
	4.12.	2,1	3,6	28	42	Kalium 3,4 mval/l.
CH. Sch. 23 J.	6.12.	---	1,8	9	21	Blasenlähmung.
(Krb1.-Nr. 16.431)	8.12.	0,1	2,6	11	12	
	10.12.	0,1	1,7	10	8	Rückgang der Paresen.
	30.13.	0,1	1,4	8	24	Wohlbefinden.
3.) <u>Leichter Botulismus.</u>	3. Tag	0,1	---	7	3	Akkomodationsparese.
M. Grü. 17 J.						
(Krb1.-Nr. 16.353)						

Tabelle 16: Fermentaktivitäten bei einigen primären und sekundären Myopathien.

toxische Skelettmuskelschäden nicht auszuschließen waren.

Auch bei den beiden Patienten mit Adam-Stokes'schen Anfällen ließ sich nicht entscheiden, ob die erhöhten CPK- und FDA-aktivitäten im Serum durch den primären Herzmuskelschaden oder durch eine sekundär durch die erhebliche Anoxie bedingte Schädigung von Herz- oder Skelettmuskelgewebe zu erklären sind. Der plötzliche Anstieg der Serumfermente nach dem akuten Anfallereignis bei vorher annähernd normalen Werten, und das Vorliegen von erheblich erhöhten Fermentaktivitäten bei den beiden Patienten mit cerebraler Blutung und Atemstillstand lassen eher eine Schädigung von Herz- oder Skelettmuskelgewebe mit Fermentaustritt auf Grund einer allgemeinen Anoxie vermuten.

Erhöhte CPK-Aktivitäten fanden sich weiterhin bei Gewohnheitstrinkern im Delirium tremens, wobei die zeitliche Übereinstimmung der ansteigenden und wieder zur Norm zurückkehrenden Fermente mit dem Beginn und Abklingen des Delirs bemerkenswert war. Bei der Beurteilung dieser Befunde sind in die differentialdiagnostischen Überlegungen mechanische (gesteigerte Motorik), stoffwechselchemische (Umstellung des Zellstoffwechsels), oder direkte toxische Einwirkung des Alkohols auf das Muskelgewebe einzubeziehen. Die Gruppe der Alkoholpsychosen zeigte aber auch für die GOT und FDA relativ höhere Serumaktivitäten als die der Gewohnheitstrinker ohne Delirium tremens (ALLGEN et al., 1958; v. OLDERSHAUSEN und REGOECZY 1960). Die FDA- und GOT-Erhöhung könnte auf eine Leberzellschädigung zurückgeführt werden, obgleich in der Mehrzahl der Fälle noch keine Umbauprozesse oder eine ausgeprägte Alkoholcirrhose, sondern lediglich Veränderungen im Sinne einer Hepatose vorlagen. Möglicherweise ist an eine ursächliche Beteiligung der Leber bei der Entstehung des Alkoholdelirs zu denken oder aber die vermehrt im Serum auftretenden Enzyme FDA und GOT stammen ebenfalls teilweise aus der Skelettmuskulatur als Zeichen toxisch bedingter Muskelveränderungen, wobei der Einfluß mechanischer Faktoren im Einzelfall schwer zu beurtei-

len ist. Mehrere Kranke zeigten jedoch bei stark erhöhten CPK-Aktivitäten keine wesentliche motorische Unruhe. Welcher Art aber die möglichen Veränderungen des Muskelgewebes sind und weshalb sie in zeitlichem Zusammenhang mit den deliranten Erscheinungen der Gewohnheitstrinker stehen, müßten muskelbiopsische Untersuchungen klären.

Für das Vorliegen von Herzmuskelnekrosen oder einer Myokarditis fand sich klinisch bei den Gewohnheitstrinkern kein Anhalt. Auf Grund der Symptomatik wäre auch an akute cerebrale Veränderungen zu denken, die zum Anstieg der drei Fermente geführt haben könnten. Es liegen jedoch für die genannten Fälle keine Fermentaktivitätsbestimmungen im Liquor cerebrospinalis vor, wodurch ein etwaiger Fermentübertritt aus dem Gehirn in den Liquor nachgewiesen werden könnte. Außer den z.T. pathologisch ausgefallenen Leberfunktionsproben fanden sich klinisch bei den deliranten Patienten wenige gemeinsame Kriterien, die zum Vergleich mit dem fast regelmäßigen Anstieg der CPK im Serum herangezogen werden könnten. Auffallend war, daß die Serumkaliumwerte, sofern sie bestimmt wurden, fast bei allen Kranken mit Alkoholdelir deutlich erniedrigt waren (vgl. v. OLDERSHAUSEN 1963), und daß bei zwei Patienten mit extremer Hypokaliämie nach Diureticagaben die CPK-Aktivitäten im Serum ebenfalls deutlich erhöht waren.

Auch bei den Patienten mit akuten Vergiftungen ließen sich neben z.T. erheblichen Serumaktivitätserhöhungen der Muskelenzyme regelmäßig eine vorübergehende, leichte bis mäßige Hypokaliämie nachweisen. Ob und inwieweit Hypokaliämie und CPK-Erhöhung im Serum miteinander in Zusammenhang stehen, läßt sich sehr schwer entscheiden, da die Hypokaliämie in einigen Fällen wahrscheinlich durch Abwanderung des Kaliums in den Intrazellulärraum, in anderen Fällen offenbar rein renal durch den Verlust von Kaliumionen in den distalen Tubuli bedingt war.

Die beobachteten Fermentaktivitäten bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Erb bestätigen die von DREYFUS,

SCHAPIRA und DEMOS 1960 erstmals veröffentlichten Beobachtungen.

Normale oder nur geringgradig erhöhte CPK- und FDA-Aktivitäten wurden bei neurogenen, degenerativ oder entzündlich bedingten Muskelatrophien gefunden. Diese Befunde stimmen mit ähnlichen Untersuchungsergebnissen von COLOMBO et al. (1962) und OKINAHARA et al. (1961) überein.

Die Fermentaktivitäten bei den beiden Brüdern mit familiärer paroxysmaler Myoglobininurie sind so zu deuten, daß anscheinend eine kurzdauernde Belastung zu einem wesentlichen Anstieg einiger Fermente führen kann, während eine dauernde mäßige Beanspruchung mit einer leichten oder nur etwas stärkeren Aktivitätserhöhung, insbesondere der CPK, einhergeht.

Zur diagnostischen Bewertung der Ergebnisse von Enzymbestimmungen im Serum steht die Überlegung nach der Herkunft der Enzyme und nach dem Mechanismus ihres Übertritts in das Serum im Vordergrund. Mehrfach wurde der naheliegende Gedanke aufgegriffen, daß die beschriebenen Fermenterhöhungen von nekrotischem Zellmaterial herrühren. Im Falle des frischen Myokardinfarktes und der Leberzellschädigung bereitet diese Vorstellung keine Schwierigkeiten, doch nicht alle Befunde lassen sich so erklären. So ist es bemerkenswert, daß nicht alle der in dem betreffenden Gewebe vorkommenden Fermente in das Serum übertreten und dort zu erhöhten Aktivitäten führen, sondern manche Enzyme normale oder sogar erniedrigte Aktivitäten im Serum aufweisen. Auch Fermentanstiege und tagelang erhöhte Serumaktivitäten im Verlauf von Infektionskrankheiten sind nicht ohne weiteres auf diese Weise zu erklären.

Als weiterer wichtiger Faktor ist eine veränderte Permeabilität der Zellwände in Betracht zu ziehen, doch die Vermehrung einzelner und gleichzeitige Verminderung anderer Enzyme ist damit nicht befriedigend zu erklären.

Auch Veränderungen im Abbaumechanismus und in der Ausschei-

dung über die Gallenwege oder über die Nieren könnten Fermentschwankungen im Serum verursachen; ferner ein verändertes Eingreifen von Fermentaktivatoren und Fermentinhibitoren im Serum.

Schließlich ist noch eine gesteigerte Fermentproduktion der Organzellen nach toxischen Reizen zu erwägen, durch die größere Mengen von Fermenten in das Serum gelangen könnten. In diesem Falle wären die Fermentanstiege als unspezifische Allgemeinreaktion auf Grund eines Krankheitsgeschehens zu verstehen, was beispielsweise für die FDA zutreffen könnte.

Über den genauen Mechanismus des Fermentübertritts aus geschädigten Zellen in die Blutbahn ist bisher noch wenig bekannt. Mit den Gesetzen der Diffusion und der Osmose läßt sich das Auftreten von Zellfermenten im Extrazellulärraum nicht erklären, da Stoffe mit einem Molekulargewicht von über 30 000 beispielsweise nicht durch die ca. 62 Å großen Poren der Kapillarwände hindurchzutreten vermögen. Die Molekülgröße der FDA beträgt nach ZIERLER (1958) ca 100 Å. Es muß also ein erhöhter aktiver Transport von Fermenten durch die Zellmembranen und Kapillarwände angenommen werden.

Bevor jedoch die Fermente die Zellen überhaupt verlassen können, müssen sie von ihrer Bindung an das Zytoplasma und die Cristae mitochondrales befreit werden.

KLEINE und CHLOND (1964) betonen die Energieabhängigkeit der Enzymbindung an die Mitochondrien und das Zytoplasma, wodurch sie den Fermentverlust des Säugetiermuskels unter der Einwirkung verschiedener stoffwechselblockierender Faktoren erklären. Am Aufbau der Enzymbindung sind u.a. Phospholipide beteiligt (NYGAARD 1953), deren Synthese in den Mitochondrien ATP-abhängig ist (KLEINE 1963), woraus sich die Abhängigkeit der Enzymbindung vom Energiestoffwechsel und damit von der Atemkette ergibt (LEHNINGER und REMMERT 1959).

Neben der oben diskutierten Anoxie kommen als weitere stoffwechselblockierende Faktoren u.a. Glukosemangel (ZIERLER 1956),

2-4 Dinitrophenol (ZIERLER 1958; BRUNS 1961), Natriumcyanid (ZIERLER 1958), Herzglykoside (RECHENBERG und DUBACH 1959), Tetrachlorkohlenstoff (RECKNAGEL und ANTHONY 1959) und Barbiturate (KLEINE und SCHREIER) in Betracht.

Es liessen sich z.B. sowohl die teilweise sehr stark erhöhten Serumaktivitäten der Muskelfermente bei verschiedenen Vergiftungen durch einen Fermentverlust des Herz- und Skelettmuskelgewebes, als auch die Hypokaliämie durch eine Störung des Pumpmechanismus zwischen Zelle und Extrazellulärraum auf Grund einer stoffwechselblockierenden Wirkung toxischer Stoffe erklären (KLEINE und CHLOND, 1964). Aber auch bei diesen Fällen ist außer der cytotoxischen Hypoxydase (v. OLDERSHAUSEN, 1964) eine allgemeine Hypoxie als Ursache des Freiwerdens von Zellenzymen denkbar.

Es ist anzunehmen, daß mehrere der genannten Faktoren zusammenwirken. Ob aber die untersuchten Fermente infolge spezifischer Mechanismen in das Serum übertreten, oder ob der Anstieg der Serumaktivitäten von der Art der Erkrankung abhängig ist, läßt sich auf Grund der eigenen Beobachtungen nicht beurteilen. Die erhöhten Enzymaktivitäten wurden lediglich als Befunde festgestellt, deren Ursache in dem entsprechenden Krankheitsgeschehen zu suchen wäre.

Solange die Mechanismen des Übertretens der Enzyme in das Serum, der Inaktivierung und Elimination derselben noch nicht geklärt sind, richtet sich die diagnostische Verwertbarkeit der Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum noch nach der Häufigkeit pathologischer Enzymaktivitäten bei einer bestimmten Erkrankung, wobei Schwankungen der Serumenzymaktivitäten nicht sicher als krankheitsspezifische Symptome zu betrachten sind.

Ein wesentlicher Fortschritt für die klinische Diagnostik ist die Auftrennung von Serumenzymen in einzelne gewebsspezifische Fraktionen (Isoenzyme), wodurch der Herkunftsort der Enzyme viel sicherer erkannt wird (van der VEEN und WILLEBRANDS, 1966).

VI. Z u s a m m e n f a s s u n g :

1. An Hand von Schrifttumsangaben wird auf Geschichte, Vorkommen und Eigenschaften der Kreatinphosphokinase und der Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase eingegangen.
2. Die aus dem Schrifttum bekannten wichtigeren Erkrankungen, bei denen Aktivitätserhöhungen der beiden Fermente CPK und FDA auftreten, werden angeführt.
3. Die nach dem Prinzip des "optischen Tests" nach WARBURG angewandte Versuchsmethodik und die einzelnen Reaktionsabläufe der Enzymbestimmungen werden geschildert, wobei auf die Fehlermöglichkeiten und auf die Schwierigkeiten der Normwertberechnung besonders hingewiesen wird.
4. In Ergänzung der angeführten Ergebnisse anderer Autoren werden bei einer Reihe von Patienten mit frischem Myokardinfarkt Verlaufsbeobachtungen der besprochenen Enzyme im Serum wiedergegeben und außerdem über die Ergebnisse bei einzelnen Kranken mit Atemstillstand bei Adam-Stokes'schen Anfällen und bei cerebraler Blutung berichtet.
5. Bei der Untersuchung einer größeren Anzahl verschiedener Infektionskrankheiten stellt sich ein häufiger FDA-Anstieg im Serum heraus, während die CPK nur in wenigen Fällen, bei denen eine begleitende Myokarditis angenommen wird, signifikant erhöht ist. Die Ergebnisse einiger Enzymmessungen bei Meningitis im Liquor cerebrospinalis werden wiedergegeben und besprochen.
6. Verschiedene Erkrankungen der Leber werden auf das Verhalten der genannten Serumfermente hin geprüft. Die CPK bleibt bei einzelnen akuten und subakuten Lebererkrankungen im Normbereich, während die FDA eindeutig pathologische Werte zeigt.
Bei Gewohnheitstrinkern im Delirium tremens hingegen finden

sich signifikant erhöhte CPK-Aktivitäten im Serum bei weniger starken FDA- und GOT-Erhöhungen.

7. Das gleichzeitige Auftreten von Hypokaliämie und CPK-Aktivitätserhöhungen im Serum von Gewohnheitstrinkern im Delirium tremens wird erörtert und durch die Beobachtungen stark pathologischer CPK-Aktivitäten bei zwei Patienten mit extremer Hypokaliämie nach hohen Diureticagaben ergänzt.
8. Bei einer Reihe verschiedenster akuter Intoxikationen (u.a. nach Gaben von bromhaltigen, barbiturathaltigen und atropinhaltigen Schlafmitteln, Fleckenwasser und Strychnin) werden z.T. excessiv erhöhte CPK-Aktivitäten bei etwas geringerem Anstieg der FDA, GOT und LDH festgestellt und in ihrem Verlauf wiedergegeben.
9. Abschließend werden Verlaufsbeobachtungen über die Serumaktivitäten der CPK, FDA, GOT und LDH bei einigen primären und sekundären Myopathien zusammengestellt.
10. Die Ergebnisse werden diskutiert unter besonderer Berücksichtigung der in Frage kommenden Mechanismen des Enzymübertritts in das Serum und der Herkunftsorte der besprochenen Enzyme.

Literaturverzeichnis

- 1) AEBI, H.: Biochemie und Klinik einiger Enzymdefekte.
Dtsch. med. J. 11, 314 (1962).
- 2) ALLGEN, L.G., S. IZILOWITZ u.a.: Serum diphosphoridine nucleotide linked enzymes in delirium tremens and allied conditions.
Science 128, 304 (1958).
- 3) AMELUNG, D. und H.D. HORN: Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim Herzinfarkt.
Dtsch.med.Wschr. 81, 1701 (1956).
- 4) AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 1964.
- 5) ASKONAS, B.A.: The use of organic solvents at low temperature for the separation of enzymes. Application to aqueous rabbit muscle extract.
Biochem.J. 48, 42 (1941).
- 6) BANGA, I.: The adenosine triphosphoric acidcreatine phosphophorase.
Stud. Inst. med. Chem. Szeged 3, 59 (1943).
- 7) BECKMANN, R.: Zum Verhalten der Serumaldolaseaktivität bei Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva (Erb).
Klin. Wschr. 34, 1237 (1956).
- 8) BECKMANN, R.: Kohlenhydratstoffwechsel, Verhalten der Fructose-1,6-diphosphat spaltenden Aldolase im Serum und funktionsbedingter Wachstumswandel der Leber beim Neugeborenen und jungen Säugling.
Monatsschr. f. Kinderheilk. 107, 258 (1959).
- 9) BEISENHERZ, G., H.J. BOLTZER, Th. BÜCHER u.a.: Diphospho-Fruktose-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase, Glycerol-Phosphat-Dehydrogenase und Pyruvat-Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang.
Z.f. Naturforschung 8 b, 555 (1953).
- 10) BERGMANN, H.: Hepatorenales Syndrom nach "leichter Fleckenwasserintoxikation".
Therap.d.Gegenw. 104, 1018 (1965).
- 11) BRUNS, F.: Bestimmung und Eigenschaften der Serumaldolase.
Biochem.Z. 325, 156 (1954a).
- 12) BRUNS, F.: Über die Aldolase der Erythrocyten.
Biochem.Z. 325, 429 (1954 b).
- 13) BRUNS, F., W. JAKOB: Studien über die Serumenzyme bei Erkrankungen der Leber. Die Aktivität der Phosphohexoisomerase, Aldolase und alkalischen Phosphatase.
Klin. Wschr. 32, 1041 (1954 c).

- 14) BRUNS, F.,
W. JAKOB,
F. WEVERINK: Phosphohexoisomerase und Milchsäuredehydrogenase
im Liquor cerebrospinalis.
Clin. chim. Acta 1, 63 (1956).
- 15) BRUNS, F.H.
E. BROSSWITZ,
H. DENNEMANN u.a.: Studien über die Ursachen des Enzymverlustes
der geschädigten Zelle.
Klin. Wschr. 39, 342 (1961).
- 16) COLOMBO, J.P.,
R. RICHTERICH,
E. ROSSI: Serum-Kreatin-Phosphokinase. Bestimmung und
diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 40, 37 (1962).
- 17) COIRAULT, R.,
J. HAINAULT,
B. WEBER u.a.: Delirium tremens. Etude thérapeutique. Considérations
biologiques et bioélectriques.
Presse méd. 63, 1474 (1955).
- 18) DA COSTA, W.A.,
F. FRIEDBERG: Some physicochemical properties of creatin kinase.
J. biol. Chem. 235, 3134 (1960).
- 19) DREYFUS, J.Cl.,
G. SCHAPIRA,
F. SCHAPIRA: Biochemical study of muscle in progressive
muscular dystrophy.
J. clin. Invest. 33, 794 (1954).
- 20) DREYFUS, J.Cl.,
G. SCHAPIRA,
J. RENAIIS,
L. SCEBAT: La Créatine - Kinase sérique dans le diagnostic
de l'infarctus myocardique.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 5, 386 (1960 a).
- 21) DREYFUS, J.Cl.,
G. SCHAPIRA,
J. DEOMOS: Etude de la Créatine-Kinase sérique chez les
myopathes et leurs familles.
Rev. franc. clin. biol. 5, 386 (1960 b).
- 22) DREYFUS, J.Cl.,
G. SCHAPIRA: Enzymes musculaires et sériques en pathologie
musculaire.
Gigon & Ludwig: Enzymatische Regulationen in
der Klinik.
Verlag Benno Schwabe, Stuttgart (1960 c) S. 145.
- 23) DUBACH, U.C.: Serum-Glutaminsäure-Oxalacetatsäure-Transaminase-
Aktivitätserhöhungen und -erniedrigungen extra-
kardialer und extrahepatischer Genese.
Helv. med. Acta 25, 410 (1958).
- 24) EBASHI, S.,
T. YASUO,
M. HIRONAO,
S. HIDEO: High creatine phosphokinase activity of sera
of progressive muscular dystrophy.
J. biol. Chem., Tokyo, 46, 103 (1959).
- 25) EISMANN, J.: Die Aktivität der Serumaldolase. Ein Beitrag
zur Differentialdiagnose des Ikterus.
Dtsch. med. J. 7, 204 (1956).
- 26) ENGLHARDT-GÖLKEL, A., Untersuchungen über Vorkommen und Eigen-
schaften von Enzymen und Coenzymen des KH-Stoff-
wechsels im Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 36, 580 (1958).

- 27) ENGLHARDT-GÜLKE, A., Untersuchungen über Enzymaktivitäten des
H. EHRHARDT, KH-Stoffwechsels im menschlichen Organismus bei
W. SEITZ, verschiedenen Krankheitszuständen.
I. WOLLER: Klin. Wschr. 36, 576 (1958).
- 28) ENNOR, A.H. Some properties of creatine phosphokinase.
H. ROSENBERG: Biochem.J. 57, 203 (1954).
- 29) EVERS, Ch.: Die Bedeutung der Kreatinphosphokinase (CPK)
für die Diagnostik des Herzinfarkts und der
Myokarditis.
Med. Klinik 58, 1260 (1963).
- 30) FORSTER, G., Die Kreatinphosphokinasebestimmung bei Herz-
J. ESCHER: infarkt und Myopathien.
Helv.med. Acta 28, 513 (1961).
- 31) GÖGGE, K.H.: Die Kreatinphosphokinase im Serum beim akuten
Myokardinfarkt und bei Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch.Ges. Inn. Med. 1962, S. 280.
- 32) HAUSS, W.H., I. Mitteilung: Über Änderung von Fermentaktivitä-
H.J.LEPPELMANN: ten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen
Reaktion des Organismus.
Klin. Wschr. 32, 65 (1957).
- 33) HESS, B.: Enzyme im Blutplasma.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
- 34) JAKOB, W. Die Aktivität der Serumaldolase bei der
J. NEUHAUS: progressiven Muskeldystrophie (Erb).
Klin. Wschr. 32, 923 (1954).
- 35) KIKUCHI, H.: Die Bedeutung des Aldolase-Tests in der Beurtei-
lung von Leberparenchymschäden bei Tuberkulose
in Bezug auf die Serumlabilitätsproben und das
Proteogramm.
D. Medizinische 5, 187 (1957).
- 36) KLEINE, T.O.: Der Einfluß von Antiepileptika auf den Lipoid-
stoffwechsel der Ratte.
Dissertation Heidelberg 1963.
- 37) KLEINE, T.O., Zur Pathogenese der progressiven Muskeldystro-
H. CHLÖND: phie (Erb.).
Med.Klinik 59, 641 (1964).
- 38) KLEINE, T.O., Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antiepi-
K. SCHREIER: leptika auf den 1-C^{14} -Acetat-Umsatz in Gehirn
und Leber junger Ratten.
Arzneimittel-Forsch. 14, 935 (1964).

- 39) KLEINE, T.O.: Zur Lokalisation der Creatinkinase in Mitochondrien und Mikrosomen von Skelettmuskel, Herz und Hirnrinde des Menschen. Klin.Wschr. 43, 504(1965).
- 40) KORTING, G.W.,
G. WEBER,
H. WERLE: Enzympathologische Beobachtungen bei Dermatomyositis. Hautarzt 13, 485 (1962).
- 41) KUBY, S.A.,
L. NODA,
H.A. LARDY: Adenosintriphosphate-creatine transphosphorylase. I. Isolation of the cristalline enzyme from rabbit muscle. II. Homogeneity and physico-chemical properties. J. biol. Chem. 209, 191 u. 203 (1954).
- 42) KUBY, S.A.,
L. NODA,
H.A. LARDY: Adenosintriphosphate - creatine transphosphorylase. III. Kinetic-studies. IV. Equilibrium-studies. J. biol. Chem. 210, 65 u. 83 (1954).
- 43) LA DUE, J.S.,
F.WROBLEWSKI,
A. KARMEN: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science 120, 497 (1954).
- 44) LA DUE, J.S.,
F. WROBLEWSKI: The significance of the serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT)-activity following acute myocardial infarction. Circulation 11, 871 (1955).
- 45) LANG, K.: Die Biochemie des intermediären Stoffwechsels. Handb. Allg. Pathol. 4. Bd. II. T. (1957).
- 46) LEHMANN, H.: Über die Umesterung des Adenylsäuresystems mit Phosphagenen. Biochem.Z. 286, 336 (1936).
- 47) LEHNINGER, A.L.,
L.F. REMMERT: An endogenous uncoupling and swelling agents in liver mitochondria and its enzymic formation. J. biol. Chem. 234, 2459 (1959).
- 48) LEUTHARDT, F.,
H.P. WOLF: Über die Spezifität der Aldolasen. Helv. chim. Acta 37, 1734 (1951).
- 49) LEUTHARDT, F.,
E. TESTA,
H.P. WOLF: Der enzymatische Abbau des Fructose-1-phosphates in der Leber. III. Mitteilung über den Stoffwechsel der Fructose in der Leber. Helv.chim. Acta 39, 227 (1953).
- 50) LOHMANN, K.: Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. Naturwissenschaften 17, 624 (1929).
- 51) LOHMANN, K.: Über die enzymatische Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure; zugleich ein Beitrag zum Chemismus der Muskelkontraktionen. Biochem. Z. 271, 264 (1934).

- 52) MEYERHOF, O.,
K. LOHMANN: Über die enzymatische Gleichgewichtsreaktion zwischen Hexosediphosphorsäure und Dioxyacetonphosphorsäure. I. Mitteilung.
Biochem.Z. 271, 89 (1934).
II. Mitteilung: Die negative Wärmetönung der enzymatischen Spaltung.
Biochem.Z. 272, 73 (1934 b).
III. Mitteilung: Über Abfangen der Triosephosphorsäure mit Bisulfit und die Verbreitung des Fermentes "Zymohexase" in den verschiedenen Zellarten.
Biochem. Z. 273, 413 (1934 c)
- 53) NARAYANASWAMI, A.: Creatine phosphokinase in mammalian brain.
Biochem.J. 52, 295 (1952)
- 54) NYDICK, I.,
F. WROBLEWSKI,
J.S. LA DUE: Evidence for increased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT)-activity following graded myocardial infarcts - dogs.
Circulation 12, 161 (1955).
- 55) NYGAARD, A.P.: Factors involved in the enzymatic reduction of cytochrome.
J. biol. Chem. 204, 655 (1953).
- 56) OKINAH, S.: Erhöhte Fermentaktivitäten im Serum bei der Dystrophia musculorum progressiva (Erb).
Dtsch. med. Wschr. 84, 1580 (1960).
- 57) OKINAH, S.,
H. KUMAGAI,
S. EBASHI,
H. SUGITA: Serum creatine phosphokinase.
Arch. Neurol. 4, 520 (1961).
- 58) OLDERSHAUSEN, H.F.v., Über Serumfermentaktivitäten bei der Leberzirrhose des chronischen Alkoholismus.
E. REGOECZI: Bibl. gastroent. 4, 79 (1961).
- 59) OLDERSHAUSEN, H.F.v.: Die Alkoholintoxikation unter dem Aspekt der Vita reducta.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69, 136 (1963).
- 60) OLDERSHAUSEN, H.F.v.: Über die Pathogenese alkoholischer Leberschäden.
Dtsch. med. Wschr. 89, 867 (1964).
- 61) READ, W.O.,
S. NEHORAYAN: Effect of vitamin E deficiency on creatine phosphokinase of heart and skeletal muscle.
Amer. J. Physiol. 196, 1286 (1959).
- 62) RECHENBERG, H.K.v., Muskuläre Schädigung durch wässrige pharmazeutische Lösungen gemessen an der Transaminase-(GOT-) Freisetzung.
U.C. DUBACH: Klin. Wschr. 36, 1189 (1959).

- 63) RECKNAGEL, R.O., Biochemical changes in carbon tetrachloride
D.D. ANTHONY: fatty liver: Separation of fatty changes
from mitochondrial degeneration.
J. biol. Chem. 234, 1052 (1959).
- 64) RICHTERICH, R.: Enzympathologie, Enzyme in Klinik und Forschung.
Springer Verlag, Berlin 1959.
- 65) RICHTERICH, R., Progressive muscular dystrophy. II. Biochemical
U. AEBI, identification of the carrier state in the
J.P. COLOMBO, recessive sex-linked juvenile (Aran-Duchenne)
E. ROSSI: form.
Enzymologia biol. clin. 1, 65 (1961).
- 66) ROSSI, E., Erhöhung der CPK-Aktivität im Serum bei Myo-
M. RENTSCH: karditis durch Coxsackie-Viren.
59.Tag. d.Dtsch.Ges.f.Kinderheilk., Kassel (1960).
- 67) ROTHAUWE, H.W., Klinische und biochemische Untersuchungen bei
S. KOWALEWSKI: Myopathien. I. Mitteilung: Serumenzyme bei
progressiver Muskeldystrophie (Typ I, II, III a).
II. Mitteilung: Die Bedeutung der Serum-Kreatin-
phosphokinase und der Serum-Aldolase für die
Identifizierung von Heterozygoten der rezessiv-
x-chromosomalen Formen der progressiven Muskel-
dystrophie (Typ III a und b).
Klin. Wschr. 43, 144 und 150 (1965).
- 68) SCHAPIRA, G., L'élévation du taux de l'aldolase sérique test
J. Cl. DREYFUS, biochimique des myopathies.
F. SCHAPIRA: Sem. Hôp. Paris 29, 1917 (1953).
- 69) SCHMIDT, E., Die Bedeutung der Messung von Enzymaktivitäten
F.W. SCHMIDT, in der Medizin.
H.D. HORN, in: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen
U. GERLACH: Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim, 1962 S. 651.
- 70) SCHNEIDER, K.W., Die diagnostische Bedeutung einer erhöhten
E.R. HEISE: CPK-Aktivität im Serum.
Dtsch.med. Wschr. 88, 520 (1963).
- 71) SCHNEIDER, K.W., Die enzymatische Diagnostik des Herzinfarktes.
F.G. LEHMANN: I. Mitteilung: Das Verhalten der Glutamat-Oxal-
acetattransaminase, der Lactatdehydrogenase,
der Alpha-Hydroxybutyratdehydrogenase und der
Kreatin-Phosphokinase beim Herzinfarkt.
Enzym. biol. clin. 6, 25 (1966).
- 72) SIBLEY, J.S., Determination of Aldolase in animal tissues.
A.L. LEHNINGER: J. biol. Chem. 177, 859 (1949).
- 73) SIBLEY, J.A., Aldolase in the serum and tissues of tumor -
A.L. LEHNINGER: bearing animals.
J. nat. Cancer Inst. 2, 303 (1949).

- 74) SIBLEY, J.A., The clinical significance of serum aldolase.
G.A. FLEISHER: Proc. Mayo Clin. 29, 591 (1954).
- 75) SIBLEY, J.A., Significance of the level of serum aldolase
G.A. FLEISHER, in tumor - bearing animals.
G.M. HIGGINS: Cancer Res. 15, 306 (1955).
- 76) STICH, W., Die Enzymdiagnostik des Herzinfarkts.
A. TSIRIMBAS: Der Internist 2, 592 (1961).
- 77) STICH, W., Der Creatin-Phosphokinase-Test. Eine neue enzy-
A. TSIRIMBAS: matische Methode zur biochemischen Diagnose des
Herzinfarkts.
Klin. Wschr. 40, 115 (1962).
- 78) TANZER, M.L., Creatine and creatine-kinase-measurement.
C. GILVARG: J. biol. Chem. 234, 3201 (1959).
- 79) van der VEEN, K.J., Isoenzymes of Creatine Phosphokinase in tissue
A.F. WILLEBRANDS: extracts and in normal and pathological sera.
Clin. chim. Acta 13, 312 (1966).
- 80) VESELL, E.S., Localisation of lactic acid dehydrogenase
A.G. BEARN: activity in serum fractions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94, 96 (1957).
- 81) WARBURG, O., Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrie-
W. CHRISTIAN: rung des Pyridins im Gärungs-Co-Ferment.
Biochem. Z. 286, 81 (1936).
- 82) WARBURG, O., Isolierung und Kristallisation des Ferments
W. CHRISTIAN: "Zymohehexase"
Biochem. Z. 314, 149 (1943).
- 83) WARBURG, O., Gärungsfermente im Blutserum von Tumorratten.
W. CHRISTIAN: Biochem. Z. 314, 399 (1943).
- 84) WIEME, R.J.: Application diagnostique de l'enzymo-électro-
phorèse des déshydrogenases de l'acide lactique.
Clin. chim. Acta 4, 46 (1959).
- 85) WIESMANN, U., Progressive Muskeldystrophie.
H. MOSER, VII. Die Erfassung von Heterozygoten der
R. RICHTERICH, Duchenne-Muskeldystrophie durch Messung der
E. ROSSI: Serum-Kreatin-Kinase unter lokalisierter Arbeits-
belastung in Anoxie.
Klin. Wschr. 43, 1015 (1965).
- 86) WOLF, H.P., Ein spezifischer optischer Fermenttest zum
G. FORSTER, Nachweis von Parenchymschädigungen der Leber.
F. LEUTHARDT: Helv. physiol. et pharmacol. Acta 15, 44 (1957).

- 87) WROBLEWSKI, F., Serum-glumatic oxalacetic transaminase activity
J.S. LA DUE: as an index of liver-cell-injury: a preliminary
report.
Ann.intern. Med. 43, 345 (1955).
- 88) WROBLEWSKI, F., Lactic-dehydrogenase activity in blood.
J.S. LA DUE: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 90, 210 (1955).
- 89) ZIERLER, K.L.: Movement of aldolase from excised rat dia-
phragma.
Amer. J. Physiol. 185, 1, (1956).
- 90) ZIERLER, K.L.: Increased muscle permeability to aldolase
produced by depolarization and by metabolic
inhibitors.
Amer. J. Physiol. 193, 534 (1958).

Herrn Professor Dr. F.O. Höring, dem Chefarzt der II. Medizinischen (Infektions-) Abteilung des Städt. Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin, danke ich für die Möglichkeit, in einem seiner klinischen Laboratorien die Fermentbestimmungen durchzuführen.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Professor Dr. H.E. Bock, dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, für die Erlaubnis, bei einigen Kranken die Serumaktivitäten der besprochenen Enzyme bestimmen zu lassen und eine große Anzahl weiterer Krankheitsfälle hinsichtlich dieser Enzyme für die vorliegende Dissertation auszuwerten.

Besonders danke ich meinem Doktor-Vater, Herrn Priv.-Doz. Dr. H.F. von Oldershausen, Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, für die Überlassung des Themas, für die mannigfachen Anregungen bei der Auswahl der zu untersuchenden Patientenserum und für seinen Rat bei der Ausarbeitung der Dissertation.

L e b e n s l a u f

=====

Am 2. Februar 1941 wurde ich, Annemarie Lütje, als viertes Kind des damaligen Regierungsrates Werner Lütje und seiner Ehefrau Annalise, geb. Schneider, in Bad Ischl geboren. Von September 1947 bis März 1951 besuchte ich die Volksschule in Karlstein bei Bad Reichenhall und in Vallendar am Rhein. Von 1951 bis 1956 durchlief ich den neusprachlichen Zweig der Staatl. Hilda-Schule in Koblenz, von 1956 bis 1960 der Staatl. Frauenlob Schule in Mainz, an der ich am 18.2.1960 die Reifeprüfung bestand.

Die vorklinischen Semester studierte ich an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz und legte dort am 2.8.1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Die drei ersten klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Innsbruck/Österreich und als Austauschstudentin an der Freien Universität Berlin. Im Sommer-Semester 1964 kehrte ich an die Mainzer Universität zurück und bestand dort am 27.1.1966 das Staatsexamen.

